Aus der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. L. Beck

DIE BEHANDLUNG DER GESTÖRTEN OVARIALFUNKTION MIT MENSCHLICHEN GONADOTROPINEN KLINISCHE UND HORMONANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfgang Friedmann

1979

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0033

Aus der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. L. Beck

DIE BEHANDLUNG DER GESTÖRTEN OVARIALFUNKTION MIT MENSCHLICHEN GONADOTROPINEN KLINISCHE UND HORMONANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfgang Friedmann

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Schmidt-Elmendorff
Korreferent
gez.: Prof. Dr. Zimmermann

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
	Die Bedeutung der Gonadotropine für die Regulation der normalen Ovarialfunktion	1
	Indikationen zur Gonadotropinbehandlung	3
II.	Historischer Überblick über die Behandlung mit Gonadotropinen	4
III.	Material und Methodik	6
	Patientinnen	6
	Gonadotropinpräparate	6
	Behandlungsschema	8
	Hormonanalytische Nachweismethoden	8
	Cervixfaktoren	11
	Basaltemperatur und Definition von Begriffen	12
IV.	Ergebnisse	13
	Auswahl der Patientinnen	13
	Einfluß der Pathogenese der Zyklusstörung	13
	Einfluß der endogenen Gonadotropinsekretion	15
	Einfluß des Alters der Patientin	15
	Fertilität des Ehemannes	15
	Einfluß anderer, die Fertilität beeinträchtigender Faktoren	17
	Dosierung und Behandlungsdauer	18
	Mittlere FSH- und HCG-Gesamtdosis sowie Behandlungsdauer	18
	Mittlere FSH- und HCG-Dosis und Behandlungsdauer bei verschiedenen Patientengruppen	18
	Vergleich der kritischen FSH-Dosen von Gruppe I und II im 1.Behandlungszyklus	20
	Vergleich der kritischen FSH-Dosen von Gruppe I und II im 2.Behandlungszyklus	22
	FSH-Dosen in Abhängigkeit von der Zahl der Behandlungszyklen	22
	Verteilung der FSH-Gesamtdosis und Behandlungsdauer nach Patientengruppen	24
	FSH- und HCG-Dosis bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften	24

Seite

FSH- und HCG-Dosis bei Überstimulierungen 27
Konzeption und Anzahl der Behandlungszyklen 30
Überwachung unter HMG/HCG-Therapie 32
Kontrolle der Ovarialgröße 32
Überwachung der Follikelreifung 32
Oestrogenbestimmungen
Oestrogenausscheidung bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften 33
bei ovulatorischen und anovulat. Pat. 36
bei ovulatorischen Frauen mit und ohne Konzeption 36
bei ovulatorischen Frauen mit und ohne Überstimulierungszeichen 40
Cervixfaktoren 40
Nachweis der Ovulation 42
Vergleich der HMG/HCG-Therapie mit anderen ovulationsauslösenden Präparaten 42
Übersicht der Ergebnisse 46
Intensität und Effizienz der Behandlung 46
Ovulationen nach HMG/HCG-Therapie 46
Schwangerschaften nach HMG/HCG-Therapie 46
Überstimulierungen nach HMG/HCG-Therapie 48
V. Diskussion 52
Auswahl der Patientinnen 52
Art und Durchführung der Therapie 54
Überwachung der Behandlung 56
Besprechung der klinischen Ergebnisse 58
Nebenerscheinungen 60
Dauer der Therapie 64
VI. Zusammenfassung 65
VII. Literaturverzeichnis 68
VIII. Anhang
Alphabetisches Verzeichnis der Patientinnen mit Behandlungsergebnissen, nach Gruppen geordnet

Die Bedeutung der Gonadotropine für die Regulation der normalen Ovarialfunktion

Die Gonadotropine FSH (Follikelstimulierendes Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon) und Prolactin werden im Hypophysenvorderlappen gebildet. Voraussetzung dafür ist die Freisetzung von Gonadotropin-Releasing Hormon (Gn-RH) des Hypothalamus, welches über die Bahnen des Tractus tuberohypophysialis zur Eminentia medialis gelangt, dort in die portalen kapillären Plexus des hypophysären Pfortadersystems übertritt, und schließlich in der Adenohypophyse die Synthese und Freisetzung von FSH und LH veranläßt.
Im Tierexperiment kontrolliert FSH die mitotische Aktivität im Follikel, wirkt dagegen nicht auf die Oestrogenproduktion (ESHKOL und LUNENFELD, 1967). LH fördert die Synthese von $\Delta 5$-Pregnenolon aus Cholesterin (SAVARD, 1967). Aus dem biologisch inaktiven $\Delta 5$-Pregnenolon entstehen wahrscheinlich unabhängig von hypophysären Gonadotropinen die Oestrogene und Progesteron mit seinen Metaboliten. Die follikelstimulierende Wirkung von FSH ist allerdings nicht ohne Anwesenheit von LH möglich (permissive action: LUNENFELD und ESHKOL, 1967). Weibliche Individuen besitzen im Hypothalamus ein tonisches und ein zyklisches Sexualzentrum (SZENTAGOTHAI et al., 1962; EVERETT, 1964; Mc CANN und RAMIREZ, 1964; Mc SHAN und HARTLEY, 1965; MARTINI und GANONG, 1966; SCHALLY et al., 1968; MEITES, 1970; HARRIS und NAFTOLIN, 1970;NOCKE und LEYENDECKER, 1972). Aus diesen Zentren stammen kleinmolekulare Polypeptide, die als Releasing Hormone bezeichnet werden. Das LH-RH wurde 1971 von den Farbwerken Hoechst synthetisiert. Wahrscheinlich ist es mit dem FSH-RH identisch (BURGOS et al., 1971; MARSUO et al., 1971).
Die Regulierung der Basissekretion von FSH und LH erfolgt durch das tonische Sexualzentrum über einen negativen Feedback-Mechanismus, während die mittzyklische Mehrausscheidung von LH und FSH vom zyklischen Sexualzentrum über einen positiven Feedback-Mechanismus kontrolliert wird (NOCKE und LEYENDECKER, 1972). In der Follikelreifungsphase erfolgt unter Einfluß von FSH das Follikelwachstum und damit die

Sekretion von 17-β-Oestradiol. Diese verursacht nach Überschreiten einer bestimmten Plasmakonzentration (150-250 pg/ml) durch Stimulation des zyklischen Sexualzentrums einen ersten LH-Ausscheidungsgipfel im Sinne einer positiven Feedback-Reaktion mit einer Latenzzeit von 24-48 Std. (NOCKE und LEYENDECKER, 1972). Das LH induziert im Follikel die präovulatorische Luteinisierung der Theca interna und der Zona granulosa, hierdurch wiederum einen Anstieg der Progesteron-Sekretion. Letztere stimuliert ihrerseits bei Überschreiten einer Schwelle von etwa 1,0 ng/ml Serum nach max. 8-12 Std. in einer weiteren positiven Feedback-Reaktion einen LH-Anstieg, der den zweiten Teil des biphasischen LH-Gipfels bildet.

Das in der praeovulatorischen Phase vermehrt gebildete LH induziert die Ovulation. In der Lutealphase werden Oestron und Oestradiol in den Thecaluteinzellen des Gelbkörpers gebildet, das Progesteron in den Granulosaluteinzellen. Diese Steroide hemmen über einen negativen Feedback-Mechanismus die Gonadotropin-Releasing-Hormone und damit die FSH und LH-Ausschüttung.

Indikationen zur Gonadotropinbehandlung

Störungen der Ovarialfunktion manifestieren sich klinisch in Form von Zyklusanomalien, zumeist als Amenorrhoe. Es hat sich bewährt, diese Zyklusstörungen in hypo-, normo- und hypergonadotrope Formen einzuteilen. Diese Unterteilung hat vor allem prognostische Bedeutung.

1. Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz
   Bei primärer Ovarialinsuffizienz führt die fehlende Steroidsekretion zum Ausbleiben des negativen Feedback-Mechanismus und damit zu einer erhöhten Gonadotropinausschüttung. Eine weitere Erhöhung der gonadotropen Stimulation durch therapeutische Gabe von FSH-Präparaten erscheint nicht sinnvoll, da keine Reaktion zu erwarten ist.

2. Normogonadotrope Ovarialinsuffizienz
   Häufig liegt eine zentrale Störung des zyklischen Sexualzentrums vor. Nach ELERT (1952) erfolgt nach Belastungen verschiedenster Art eine hypothalamische Umschaltung vom generativen (Gonadotropine - Ovarien) auf den vegetativen (ACTH - Nebenniere) Funktionskreis.
   Die Fehlfunktion der Ovarien kann aber auch durch Störungen peripherer Drüsen bedingt sein (Nebenniere, Schilddrüse). Häufig läßt sich dann mit einer kausalen Therapie die Ovarialfunktion normalisieren. Außerdem gelingt es durch eine Reihe nicht steroider Pharmaka mit leichter antiöstrogener Wirkung (Clomiphen, Cyclofenil) in etwa 70% eine zyklische Ovarialfunktion induzieren (BETTENDORF, 1969; KÄMMERLING, 1973). Bei Nichtansprechen auf diese Präparate besteht auch hier eine Indikation zur Gonadotropinbehandlung.

3. Hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz
   Häufig liegt eine Störung des tonischen Zentrums im Hypothalamus mit Verminderung der LH-RH-Ausschüttung vor. Als Ursache kommen ebenfalls starke psychische oder körperliche Belastungen infrage wie z.B. bei der Notstandsamenorrhoe (TIETZE, 1948). In seltenen Fällen kann auch

ein organischer Prozeß im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus diese Störung hervorrufen. Nach Ausschluß eines organischen Prozeßes und nach Versuch einer kausalen Therapie kommt hier nur eine Substitution mit Gonadotropinen infrage.

Eine Gonadotropinbehandlung ist somit bei folgenden durch Anovulation bedingten Fällen von Sterilität indiziert:

Bei primärer und sek. hypogonadotroper Amenorrhoe
bei Zustand nach Hypophysektomie
bei primärer und sekundärer normogonadotroper Amenorrhoe, die nicht auf Clomiphen reagierte
und bei regelmäßigen anovulatorischen Zyklen, die nicht auf Clomiphen oder Cyclofenil ansprechen.

Historischer Überblick über die Behandlung mit Gonadotropinen

Behandlung mit tierischen Gonadotropinen

1. Serumgonadotropin schwangerer Stuten (PMS-G)
   PMS-G allein führte selten zur Ovulation. In Kombination mit menschlichem Choriongonadotropin (HCG) war die Ovulationsrate zwar höher, doch wurden selten Schwangerschaften registriert. (WESTMAN, 1937; RYDBERG und PEDERSEN-BJERGAARD, 1943; HAMBLEN und DAVIS, 1945; RIISFELD, 1949; IGARASHI und MATSUMOTO, 1957 und STAEMMLER, 1964)
2. Hypophysäres FSH tierischen Ursprungs
   Wie bei Behandlung mit PMS-G/HCG war die Effizienz der Behandlung völlig unbefriedigend, wahrscheinlich durch Bildung neutralisierender Antikörper (STEINHOFF und DÄSSLER, 1964; DAUME, 1970).

Behandlung mit menschlichen Gonadotropinen

1. Menschliches Choriongonadotropin (HCG)
   Ovulationsauslösung nur mit HCG ist zwar möglich, jedoch nur bei Vorhandensein eines herangereiften (Graaf'schen) Follikels (WAHLEN, 1952; BERGMAN und WAHLEN, 1952) oder nach Vorbehandlung mit einem FSH-haltigen Präparat. Dann gelingt es mit 3000 - 5000 i.E. HCG in vielen Fällen schon nach 12 Stunden eine Ovulation zu induzieren (LUNENFELD und DONINI, 1966).

2. Menschliches hypophysäres FSH (HP-FSH)
   Aus den Erfahrungen, die von BETTENDORF (1964), CROOKE (1963) und GEMZELL (1958/1960) mit hypophysären Gonadotropinextrakten gesammelt wurden, darf geschlossen werden, daß diese in Verbindung mit HCG zur Ovulationsauslösung bei amenorrhoischen Frauen geeignet sind. Dieser Methode sind jedoch wegen des hohen Tagesbedarfes (FSH-Gehalt einer ganzen Hypophyse) und der schwierigen Beschaffung menschlicher Hypophysen Grenzen gesetzt. Erst mit der Entwicklung hochgereinigter Gonadotropine aus dem Harn von Frauen in der Menopause konnten diese Schwierigkeiten beseitigt werden.

3. Menschliches Menopausengonadotropin (HMG)
   Bereits 1961 stellten BORTH, LUNENFELD und MENZI fest, daß HMG-Präparate sehr aktive Stimulatoren der menschlichen Ovarien sind. LUNENFELD und Mitarb. erweiterten diese Beobachtungen durch Untersuchungen der HMG-abhängigen Veränderungen der Steroidspiegel im Urin und Plasma und der davon abhängigen Vaginalzytologie und des Endometriumbildes.
   Bisher wurden bei der Verwendung von Menopausengonadotropinen weder toxische noch allergische Reaktionen mit Antikörperbildung beobachtet. ROSEMBERG und Mitarb.(1964) berichteten über eine Patientin, die zwei Jahre regelmäßig mit HMG behandelt worden war, und immer dann reagierte, wenn eine adäquate Dosis verabreicht wurde. Dennoch werden der behandelnde Arzt und die Patientin durch ovarielle Überstimulierungen und Mehrlingsschwangerschaften vor Probleme gestellt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die in den letzten 11 Jahren in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf erhobenen Befunde unter der HMG/HCG-Therapie einer retrospektiven Analyse zu unterziehen und eventuell Möglichkeiten einer Verbesserung der ovulationsauslösenden Behandlung aufzuzeigen und Anregungen zu geben, die der Vermeidung von unerwünschten Nebenerscheinungen dienen.

Material und Methodik

Patientinnen

Im Verlauf von 11 Jahren wurden 200 Patientinnen in 595 Zyklen einer HMG/HCG-Behandlung unterzogen. 139 Frauen (69,5%) litten an primärer oder sekundärer Amenorrhoe. Teilt man die Patientinnen nach der Pathogenese der Zyklusstörung ein, so wiesen 125 (62,5%) von ihnen eine zentralhypophysäre Regulationsstörung mit und ohne organischen Prozeß auf. Bei 59 (29,5%) Frauen ist die Anovulation durch Störung peripherer Drüsen bedingt. Bei den restlichen 16 (8%) wurde eine cervikale Sterilität diagnostiziert. Bei letzteren ist nach mehrfach negativem Ausfall des Postcoital-(Sims-Huhner)Testes bei vermindertem praeovulatorischen Cervixsekret auf eine reduzierte Ansprechbarkeit auf physiologische oestrogene Stimulation geschlossen worden.
Mit Hilfe des ACTH-Stimulierungs- und des nachfolgenden Dexamethason-Hemmtestes, dem sich der kombinierte Dexamethason-HCG-Test (JAYLE, 1967) anschloß, wurde bei 51 Patientinnen mit Virilisierungserscheinungen eine vermehrte ovarielle und/oder adrenale Androgenwirkung festgestellt.
Bei der Mehrzahl der Patientinnen mit gesteigerter ovarieller Androgenbildung konnte die Diagnose eines Stein-Leventhal-Syndroms durch histologische Untersuchung der keilresezierten Ovarien gesichert werden.

Gonadotropinpräparate

1. Menschliches Menopausen-Gonadotropin
   a) Humegon^{R} (N.V. ORGANON, Oss, Holland)
      Eine Ampulle Humegon enthält 75 i.E. FSH. Der LH-Anteil pro Ampulle beträgt seit 1969 37,5 bis 150 i.E.
   b) Pergonal^{R} (Istituto SERONO, Rom, Italien)
      Eine Ampulle Pergonal besitzt eine biologische Aktivität von 75 i.E. FSH und 75 i.E. LH.
2. Menschliches Choriongonadotropin
   Die Präparate Predalon^{R} (ORGANON) und Primogonyl^{R}(SCHERING) wurden in einer Aktivität von 5000 i.E. HCG pro Ampulle verwandt.

Tab.1: Einteilung der Patientinnen nach klinischen Symptomen

Klinische Symptome	Zahl der Patientinnen	Zahl der Behandlungen
Primäre Amenorrhoe	12	30
Sekundäre Amenorrhoe	116	372
Sekundäre Amenorrhoe post partum	11	35
Oligomenorrhoe	27	58
Anovulatorische Zykl.	18	55
Cervikale Sterilität	16	45
Gesamt	200	595

Tab.2: Einteilung der Patientinnen nach der Pathogenese der Zyklusstörungen

		Zahl der Patientinnen	Zahl der Behandlungen
Regulationsstörungen ohne organischen Prozeß	Regulationsstörungen unbekannter Genese	82	237
	Psychogene Störungen	17	33
	Postpartale Hypophyseninsuffizienz	11	35
	Nach hormoneller Kontrazeption	13	40
Regulationsstörungen mit organischem Prozeß	Zustand nach Hypophysektomie	2	5
Durch periphere Drüsen bedingte Regulationsstörungen	Stein-Leventhal-Syndrom	33	117
	Subklinisches Adrenogenitales Syndrom	18	71
	Gonadenhypoplasie	8	12
	Cervikale Sterilität	16	45
		200	595

Behandlungsschema

Die Schwierigkeit der Gonadotropintherapie liegt in der individuell stark unterschiedlichen Ansprechbarkeit der Ovarien.
Deshalb wurde zur Vermeidung unerwünschter Nebenerscheinungen mit einer täglichen Injektion von 75 - 150 i.E. FSH begonnen. War nach 5- bis 7tägiger Behandlung weder klinisch noch hormonanalytisch eine ovarielle Reaktion nachweisbar, wurde die tägliche FSH-Dosis um 50 - 100% erhöht. Im allgemeinen war nach 10- bis 12tägiger FSH-Behandlung eine ausreichende Follikelstimulierung erreicht, die sich klinisch in den Cervixfaktoren und hormonanalytisch in einer Gesamtoestrogenausscheidung von 80 - 100 µg/24h manifestierte. Bei Vorliegen von Befunden, die der praeovulatorischen Phase des normalen mensuellen Zyklus entsprachen, erfolgte die Induktion der Ovulation mit einer Injektion von 10000 i.E. HCG. Falls die Cervixfaktoren und die Basaltemperatur am darauffolgenden Tag noch keine deutlichen Hinweise für eine erfolgreiche Ovulationsauslösung erbrachten, wurde die HCG-Behandlung mit einer Dosierung von 5000 - 10000 i.E./Tag für zwei bis drei Tage fortgesetzt.
Während der Corpus luteum-Phase erfolgte keine weitere Substitution mit HCG.

Hormonanalytische Nachweismethoden

Da die radioimmunologischen Methoden erst in neuerer Zeit zur Verfügung standen, wurde in den ersten Jahren für die vorwiegend klinischen Fragestellungen, wie z.B. die Einteilung der anovulatorischen Patientinnen in hypo-, normo- und hypergonadotrope Patientengruppen, die biologische Austestung der gonadotropen Aktivität als angemessen angesehen.

Gonadotropinbestimmung

Biologische Bestimmungsmethode für gesamtgonadotrope Aktivität
Maus-Uterus-Test
Dieser Test geht auf LEVIN und TYNDALE (1937) zurück und wurde von KLINEFELTER et al. (1943) modifiziert.
Die biologische Bestimmung der gesamtgonadotropen Aktivität im 3x24h-Urin erfolgt im wesentlichen nach der von LORAINE und BROWN (1954) beschriebenen Modifikation.

Mathematische Auswertung

Unter Verwendung einer symmetrischen Vier-Punktebestimmung sind die Bedingungen für das von BORTH et al. (1957) vorgeschlagene Verfahren gegeben. Da diese Bedingungen jedoch nicht in allen Fällen zu erfüllen waren, wurde die Auswertung der Ergebnisse nach CAVALLI-SFORZA (1972) vorgenommen. Mit Hilfe einer Programmierung nach FORTRAN wurden Testergebnisse, Präzisionsindices und Vertrauensgrenzen berechnet. Die Ergebnisse werden in Einheiten HMG (II.I.R.P.) ausgedrückt.
Die Zuverlässigkeitskriterien des Maus-Uterustests sind in unserem Hormonlabor von SCHMIDT-ELMENDORFF (1974) erarbeitet worden.

Radioimmunologische Gonadotropinbestimmungen

Die radioimmunologische Bestimmung erlaubt den Nachweis von FSH, LH und Prolactin in kleinen Volumina von Plasma oder Serum. Die Methode beruht auf der Kompetition radioaktiv markierter und unmarkierter Antigene um ihren spezifischen Antikörper. Als Ergebnis dieser Kompetition nimmt die Radioaktivität des Antigen-Antikörperkomplexes in gleicher Weise ab wie die Konzentration der unmarkierten nachzuweisenden Hormone im Versuchsansatz zunimmt. Nach Trennung der freien von der gebundenen Fraktion kann die gesuchte Konzentration auf einer Eichkurve abgelesen werden. Die für die Durchführung der Analyse notwendigen Reagentien - das markierte Hormon,

das spezifische Antiserum und ein Hormonstandard - werden vom "Institut National des Radioéléments" Belgien (REUTER et al., 1973), in Zusammenarbeit mit dem radioimmunologischen Labor "Institut de Médecine de l'Université de Liège" (REUTER, 1975) hergestellt.
Die Arbeitsweise beruht auf einer Doppelantikörper-Methode, wobei der zweite Antikörper an aktivierte Zellulose gebunden ist (Immunosorbent). Die Hauptarbeitsschritte dieser radioimmunologischen Bestimmung sind:

- Inkubation für 18 - 20 Stunden bei Raumtemperatur mit dem Antiserum
- Fünfstündige Inkubation mit dem an aktivierte Zellulose gebundenen zweiten Antikörper bei Raumtemperatur unter Rotieren
- Zentrifugation bei Raumtemperatur und Messen der Radioaktivität im Präzipitat.

Die Bestimmung der Gesamtoestrogene im 24h-Urin erfolgte nach der Methode von EECHAUTE und DEMEESTER (1965).
Die Zuverlässigkeitskriterien der Methode sind in unserem Labor von KAISER und Mitarb. (1969), GRÖNING (1970) und SCHMIDT-ELMENDORFF (1974) untersucht worden.

Cervixfaktoren:

Die oestrogenabhängigen Veränderungen an der Cervix wurden unter der Gonadotropinbehandlung fortlaufend beobachtet und nach einem von INSLER und Mitarb. (1970) vorgeschlagenem "cervikalem Score" bewertet.

Tab. 3

Parameter	0	1	2	3
Menge an Cervix-schleim	nicht vorhanden	spärlich: Wenig Cervix-schleim aus dem Cervikal-kanal zu ziehen	Tropfenbildung: Glasiger Schleim-propf im Mutter-mund sichtbar u. leicht von dort zu entnehmen	Kaskadenbildung: Schleim fließt aus dem Mutter-mund
Spinnbar-keit	keine	schwach: ungefähr 1-2 cm	mäßig: ungefähr 4-5 cm	verstärkt: ungefähr 6-10 cm
Farn Test	negativ: amorpher Schleim	linear: Lineare Kristal-lisation ohne Seitenketten	partiell: Teils typisches Arborisations-phänomen, teils lineare Kristal-lisation sichtbar	vollständig: Volle Farnkraut-bildung im ges-amten Ausstrich
Cervix*	geschlossen: Mukosa hell-rosa, äußeres Ostium kaum für Sonde passierbar		teilweise geöffn. Die Mukosa rosa, Cervikalkanal leicht für eine Sonde passierbar	klaffend: Die Mukosa hyper ämisch, äußeres Ostium weit ge-öffnet

*Die Cervixveränderungen sind nur bei Multipara exakt einzuschätzen

In diesem cervikalen Score werden die Menge, die Spinnbarkeit und das Farnkrautphänomen des Cervixschleims sowie die Öffnung des äußeren Muttermundes jeweils in die Grade 0 - 3 eingeteilt. Die Summe der graduellen Veränderungen der einzelnen Parameter ergibt den kombinierten cervikalen Score.

Basaltemperatur:
Die Messung der Aufwachtemperatur erfolgte immer rectal. Zum Ausschluß einer Störung des thermogenetischen Zentrums im Hypothalamus kann vor Beginn der Behandlung eine Prüfung mit einem geeigneten Gestagen durchgeführt werden.

Definition von Begriffen:
Kritische FSH-Dosis: Die Dosis, die eine Patientin während eines Zyklus bis zur positiven Reaktion, d.h. zur ovariellen Stimulation, erhielt
Intensität der Behandlung: Durchschnittliche Zahl der Behandlungszyklen pro Schwangerschaft
Ovulationsrate: Prozentsatz der Behandlungszyklen, die mit erfolgreicher Ovulationsauslösung verbunden waren
Schwangerschaftsrate: Prozentsatz der Schwangerschaften bezogen auf die Gesamtzahl der Patientinnen

Tab. 4: Einteilung der Überstimulierungserscheinungen: nach RABAU et al. 1967

Grad	klinische und Laborbefunde
I	Oestrogene über 150 µg/24h
II	Vergrößerung der Ovarien
III	Ovarialcysten, Vorwölbung des Leibes, Übelkeit
IV	Erbrechen und Durchfälle
V	Ascites und Hydrothorax
VI	Änderung des Blutvolumens, der Viskosität und der Gerinnungszeit

Ergebnisse

Auswahl der Patientinnen

1. Einfluß der Pathogenese der Zyklusstörung

Bei 105 der 123 Patientinnen (85%) mit zentral hypophysären Störungen ließ sich mit der HMG/HCG-Behandlung eine Ovulation auslösen.
Auch bei Störungen peripherer Drüsen, dem Stein-Leventhal-Syndrom (STLS) oder dem subklinischem Adrenogenitalen Syndrom (AGS) konnten bei 44 von 51 Patientinnen (86,3%) Ovulationen induziert werden. Bei Frauen mit ovarieller Hypoplasie liegt die Ovulationsrate von 25% (2 ovulatorische Patientinnen von insgesamt 8) erheblich ungünstiger. Dagegen waren alle 16 Patientinnen mit cervikaler Sterilität ovulatorisch.
Bei den 123 Patientinnen mit zentral hypophysären Störungen ließen sich 58 Konzeptionen, das entspricht einer Schwangerschaftsrate von 47,1%, auslösen.
Besonders hervorzuheben sind die Behandlungserfolge bei 11 Frauen mit postpartaler Hypophyseninsuffizienz, die unter der Gonadotropintherapie teilweise mehrmals schwanger wurden und mit 12 Graviditäten eine hervorragende Konzeptionsrate haben. Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe post partum sind sicherlich auch deshalb besonders für die HMG/HCG-Behandlung geeignet, weil bis auf eine verminderte hypophysäre Gonadotropinsekretion keine weiteren, die Fertilität beeinträchtigenden Störungen vorliegen.
Die Frauen mit Störungen der peripheren Drüsen wiesen mit 22 Graviditäten, also einer Schwangerschaftsrate von 43,1%, ähnlich gute Ergebnisse auf. Allerdings hatten Patientinnen mit AGS eine Schwangerschaftsrate von 66,6%, diejenigen mit STLS nur eine von 30,3%. Die schlechtesten Ergebnisse waren bei Frauen mit ovarieller Hypoplasie und mit cervikaler Sterilität zu verzeichnen. Hier betrugen die Schwangerschaftsraten nur 12,5% bzw. 6,2%.

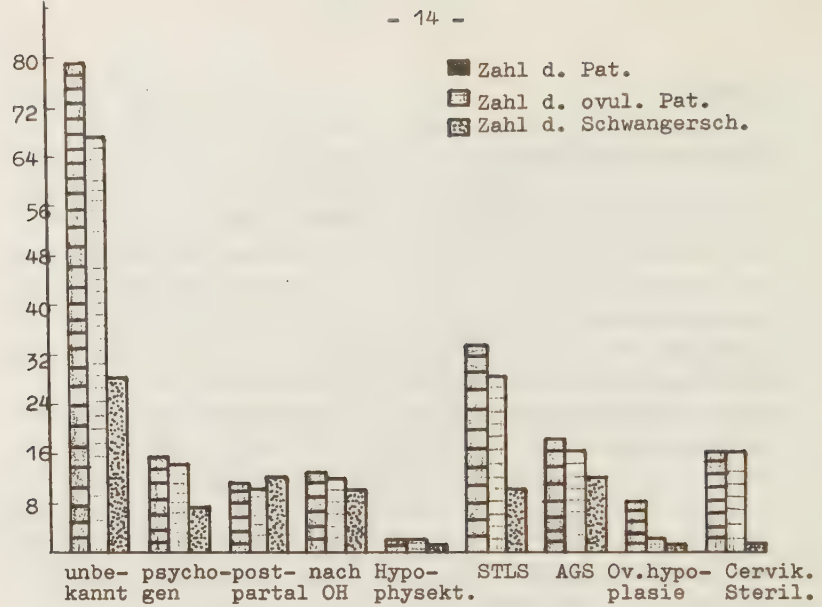


Abb. 1: Ovulations- und Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Pathogenese der Zyklusstörung

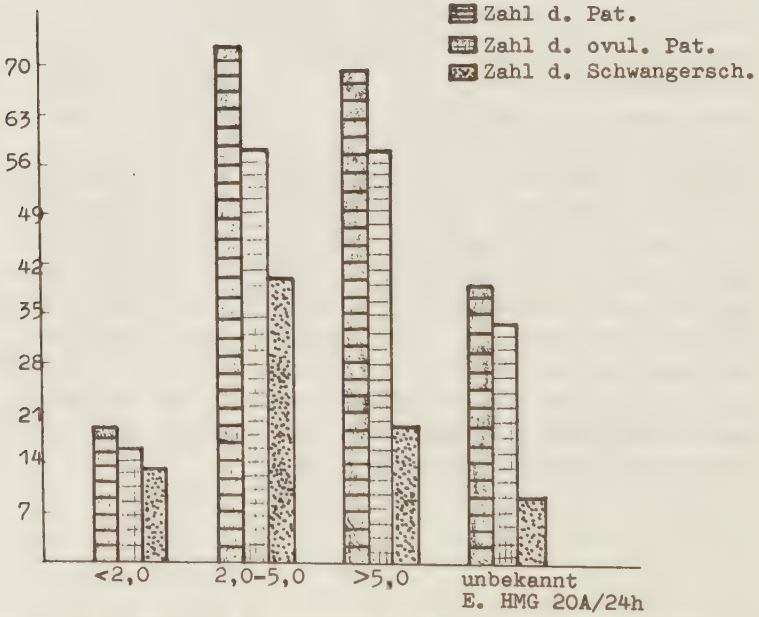


Abb. 2: Ovulations- und Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Gonadotropinausscheidung

2. Einfluß der endogenen Gonadotropinsekretion
Da die Indikation zur Ovulationsauslösung mit HMG/HCG-Präparaten häufig wegen zentralhypophysärer Regulationsstörung mit erniedrigter Gonadotropinausscheidung gestellt wird, ist es von Interesse, die Erfolge der Gonadotropinbehandlung in Abhängigkeit von der Gonadotropinausscheidung zu setzen.
Es fällt auf, daß die höchste Schwangerschaftsrate (68,4%) bei Frauen mit stark erniedrigter Gonadotropinausscheidung (<2,0 Einheiten HMG/24h) erreicht wurde.
Von 73 Frauen mit mäßig erniedrigter Gonadotropinausscheidung (2,0 - 5,0 Einheiten HMG/24h) wurden noch 40 gravide (54,8%).
Dagegen wurden nur 19 Schwangerschaften bei 69 Frauen mit normaler Gonadotropinausscheidung beobachtet, entsprechend einer Konzeptionsrate von 27,5%.
Die Schwangerschaftsrate scheint sich somit umgekehrt proportional zur Gonadotropinausscheidung zu verhalten, die vor Beginn der HMG/HCG-Behandlung gemessen wurde. Offensichtlich sind Frauen mit erniedrigtem Gonadotropintiter besser für diese Behandlung geeignet, da hier eine kausale Behandlung erfolgt.

3. Einfluß des Alters der Patientin
Die Abb. 3 zeigt, daß die Ovulationsrate in allen Altersgruppen über 70% liegt.
Die Schwangerschaftsrate beträgt bei den 21- bis 25jährigen 50% und bei den 26- bis 30jährigen 58,5%. Bei den 71 Frauen im Alter zwischen 31 und 35 Jahren wurden nur noch 20 Schwangerschaften gezählt (28,2%).
Bei 14 Frauen jenseits des 36. Lebensjahres wurden keine Schwangerschaften beobachtet.

4. Schwangerschaft und Fertilität des Ehemannes
Bei 117 Frauen, deren Männer entweder anamnestisch fertil waren oder deren andrologische Untersuchung eine Normozoospermie ergab, wurden 59 Schwangerschaften gezählt. Das

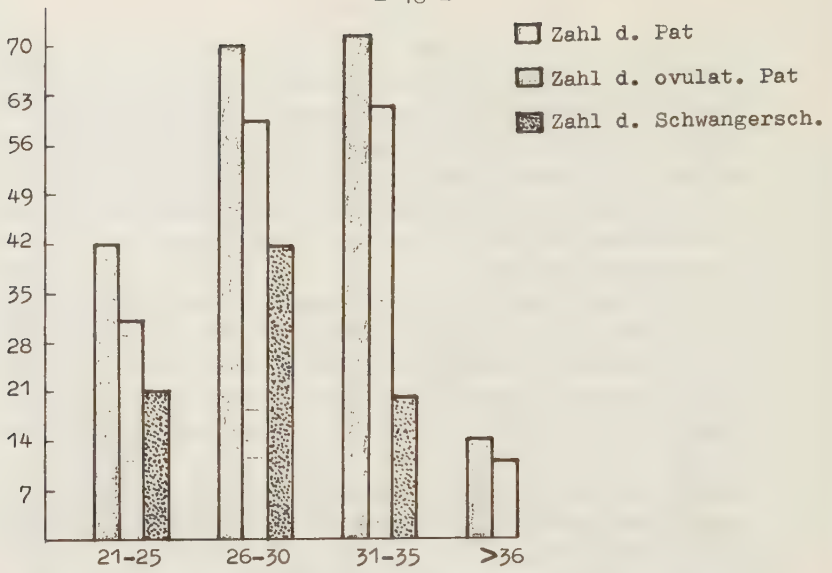


Abb. 3: Ovulations- und Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Alter der Patientin

Tab. 5: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Fertilität des Ehemannes

Spermiogramm	Zahl d.Männer	Zahl d.ovul.Frauen	Grav.
Anamnestisch fertil	14	13	14
Normospermie	103	86	45
Polyspermie	5	4	1
Asthenospermie	9	6	2
Oligospermie	6	5	2
Oligoasthenospermie	3	2	0
Teratospermie	2	2	2
Oligoasthenoteratospermie	8	8	4
Asthenoteratospermie	3	3	0
Sonstige Störungen	9	9	1
Unbekannt	38	28	11

entspricht einer Schwangerschaftsrate von 50,4%. 45 Frauen, deren Männer Normabweichungen des Spermiogrammes vorwiesen, wurden immerhin noch 12mal schwanger (22,2%). Allerdings wurden in den meisten Fällen homologe Kappeninseminationen vorgenommen.
Bei 38 Männern erfolgte keine andrologische Untersuchung, teils weil der Ehemann die Untersuchung ablehnte, teils weil wegen positiven Postcoitaltests (Sims-Huhner-Test) auf ein Spermiogramm verzichtet werden konnte. Von 28 ovulatorischen Frauen aus dieser Gruppe wurden 11 schwanger (39,2%).

5. Einfluß anderer die Fertilität beeinträchtigender Faktoren: Von 40 Patientinnen, die ovulierten aber nicht schwanger wurden, ist bei 17 Frauen nachträglich die Tubendurchgängigkeit geprüft worden. In 4 Fällen waren die Tuben beiderseits nicht durchgängig.

Dosierung und Behandlungsdauer

1. Mittlere FSH- und HCG- Gesamtdosis sowie Behandlungsdauer
Das zentrale Problem der HMG/HCG-Behandlung ist die richtige Dosierung. Erschwert wird die optimale Dosierung durch die individuell stark variierenden "kritischen" FSH- und HCG-Dosen (siehe Definition). So ist die mittlere FSH-Dosis aus 591 Zyklen etwa 1800 i.E., der niedrigste Wert liegt jedoch bei 225 i.E. und der höchste bei 10125 (Tab.6). Die FSH-Behandlungsdauer liegt im Durchschnitt bei 10 Tagen mit einer Spannweite von 1 - 29 Tagen. Für die beiden FSH-Präparate Humegon und Pergonal fanden sich fast identische Behandlungsdosen und -zeiten.
Die mittlere Dosis HCG liegt in 563 Zyklen bei 22500i.E., die mittlere Behandlungsdauer bei 3,0 Tagen. Die Intervallgrenzen der Dosis und der Dauer liegen mit 4500 und 80000 bzw. 1 und 12 Tagen wiederum sehr weit auseinander. Deshalb wird im nächsten Abschnitt untersucht, ob die verschiedenen Patientengruppen unterschiedliche Dosen FSH und eine unterschiedliche Behandlungsdauer aufweisen.

2. Mittlere FSH- und HCG-Dosis und Behandlungsdauer bei verschiedenen Patientengruppen
Der Bedarf an FSH zur Ovulationsauslösung ist, wie bereits aus der oben erwähnten Variabilität der Gesamtdosis zu entnehmen ist, von Patientin zu Patientin sehr verschieden. Die Patientinnen lassen sich jedoch anhand einiger klinischer und endokrinologischer Daten in vier Gruppen einteilen:
In Gruppe I befinden sich amenorrhoische Frauen mit niedriger Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung. Gruppe Ia unterscheidet sich von voriger nur dadurch, daß die Amenorrhoe post partum auftrat. Gruppe II enthält amenorrhoische oder oligomenorrhoische Frauen mit normaler Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung, während Gruppe IIa sich aus Patientinnen mit relativ regelmäßigen, aber anovulatorischen Zyklen zusammensetzt. In der Gruppe III wurden infertile Frauen mit cervikaler Sterilität zusam-

Tab. 7 : FSH- und HCG-Gesamtdosis und Behandlungsdauer bei verschiedenen Patientengruppen

Gruppe	Endokrin. Daten	Zahl d. Pat.	Zahl d. Behandl.	FSH-i.E.	Beh.-Dauer in Tagen	HCG-i.E.	Beh.-dauer in Tg.
I	niedrige Gonadotropin-u.Oestrogenausscheidung	81	260	2002	10,8	23480	3,1
Ia	wie I, bei Sek. Am.post partum	11	35	1832	10,5	23520	3,9
II	normale Gonadotropin-u.Oestrogenausscheidung	66	182	1803	10,0	22384	3,0
IIa	wie II, bei anovulat.Zyklen	26	69	1326	8,5	18214	3,0
III	Cervikale Sterilität	16	45	1232	8,0	17105	1,8

Tab. 6 : Gesamtdosis und Behandlungsdauer

Präparat	Dosis - i.E.	Beh.-Dauer - Tage
FSH	1793 (225-10125)	10 (1-29)
HCG	22500 (4500-80000)	3 (1-12)

mengefaßt (Tab.7). Der Bedarf an FSH nimmt von Gruppe I mit 2002 i.E. über Gruppe II mit 1803 i.E., Gruppe IIa mit 1326 i.E. bis hin zu 1232 i.E. bei cervikaler Sterilität deutlich ab.
Im nächsten Abschnitt werden die kritischen FSH-Dosen von Gruppe I und Gruppe II per MAN-WHITNEY-WILCOXON-Test (U-Test) miteinander verglichen. Der Wilcoxon-Test ist im Gegensatz zum parametrischen t-Test unabhängig von der Größe der Stichprobenumfänge. Er eignet sich besonders zur Prüfung der Medianwerteübereinstimmung, daneben auch zur Prüfung der Gleichheit der Mittelwerte. Da in diesem, aber auch in folgenden Wilcoxon-Tests, in beiden Stichproben Beobachtungswerte einander gleich waren und eine konservative Abschätzung der Bindungen nicht möglich war, wurde die korrigierte Formel für den U-Test bei Rangaufteilung benutzt. Da die Stichprobenumfänge groß genug waren, wurden die Tabellen für den Wilcoxon-Test nicht benutzt, sondern es wurde der erhaltene Wert $\hat{z}$ anhand der Normalverteilung beurteilt. Für $\hat{z}$ wurde folgende Formel verwendet:

$$\hat{z} = \frac{\left| U - \frac{mn}{2} \right|}{\sqrt{\left[\frac{mn}{S(S-1)}\right] \cdot \left[\frac{S^3 - S}{12} - \left[\frac{t_r^3 - t_r}{12}\right]\right]}}$$

m ist der Stichprobenumfang der ersten Prüfgruppe, n der der zweiten; U ist die Prüfgröße, die sich aus der Summe der Rangzahlen errechnen läßt; S ist die Summe von m und n; im Korrekturglied $\sum t_r^3 - t_r/12$ bezeichnet t_r die Anzahl der Werte, die gleiche Rangzahlen besitzen.

a) Vergleich der kritischen FSH-Dosen von Gruppe I und II
1. Behandlungszyklus:
56 Patientinnen gehören zu Gruppe I und 48 zu Gruppe II. Testet man zweiseitig, so ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0{,}001$ (Tab.8). Der Dosisunterschied zwischen der kritischen FSH-Dosis von Gruppe I und II ist also hoch signifikant. Die Medianwerte sind mit 1538 und 1200 ebenfalls verschieden.

Tab. 8: Kritische FSH-Dosis bei anovulatorischen Frauen

Gruppe I			Gruppe II		
Pat.	Zyklus 1	Zyklus 2	Pat.	Zyklus 1	Zyklus 2
A.M.	1350	1200	N.I.	1050	1050
G.A.	1200	1650	S.U.	1050	1500
I.B.	1500	1500	K.S.	1050	1050
C.B.	1350	1350	C.S.	1050	1200
E.C.	1500	1575	M.S.	1575	1575
I.D.	3075	-	E.P.	750	1350
R.G.	900	1650	I.O.	900	1050
I.S.	1575	2925	K.N.	1050	1200
A.K.	1200	2550	M.H.	1350	1200
I.N.	1200	2325	M.He.	1200	1500
U.B.	1200	2100	K.H.	1425	1950
M.R.	2550	-	K.F.	1050	1050
E.S.	1200	1200	B.F.	825	1425
U.P.	2925	1200	M.F.	1050	900
E.G.	1575	-	U.D.	1050	1050
B.S.	1800	1350	A.S.	1200	1050
R.F.	1350	1500	M.M.	1875	1500
U.H.	2850	1200	L.H.	3900	-
U.R.	1500	2025	E.M.	375	1425
H.S.	1050	1200	S.H.	450	-
A.W.	2100	1500	I.Z.	750	1350
H.S.	1350	-	E.S.	750	1650
U.A.	1050	-	M.M.	825	1200
E.L.	825	3075	R.S.	825	975
E.H.	900	1500	H.L.	1050	-
V.D.	1050	1500	E.M.	1050	1575
G.E.	1125	-	J.K.	900	750
H.D.	1200	1500	H.K.	1050	2025
D.B.	1350	1650	E.K.	1050	-
K.B.	1350	1350	K.K.	1125	675
D.F.	1500	-	U.K.	1200	225
M.W.	1500	2700	C.Z.	1200	1200
B.K.	1575	-	L.G.	1200	-
I.W.	1575	2250	R.R.	1200	1350
R.J.	1650	3150	U.S.	1200	900
M.A.	1650	1800	I.M.	1275	1050
E.P.	1650	2025	R.N.	1350	-
M.C.	1800	2250	W.S.	1425	2475
I.D.	1800	-	E.W.	1425	-
A.D.	1875	2400	E.K.	1500	1200
M.H.	1950	-	B.G.	1650	750
E.M.	2025	-	L.R.	1800	-
I.K.	2175	1650	D.S.	1800	1500
A.B.	2250	3975	G.N.	1875	1200
R.Q.	2250	-	H.L.	2025	1725
M.D.	2250	2025	D.O.	3300	2850
G.O.	3300	2250	D.H.	2400	-
L.S.	3675	3000	G.H.	2625	5325
I.F.	2475	4200			
V.R.	2475	4275			
I.B.	2700	3225			
A.K.	2925	2250			
G.S.	3075	-			
V.W.	3900	-			
U.K.	4200	-			
W.H.	4275	6600			
Median:	1538	1650	Median:	1200	1200

Wilcoxon-Test:

Zykl.1 Gr.I / Zykl.1 Gr.II: $p<0{,}001$

Zykl.2 Gr.I / Zykl.2 Gr.II: $p<0{,}001$

Zykl.1 Gr.I / Zykl.2 Gr.I: $p>0{,}1$

Zykl.1 Gr.II / Zykl.2 Gr.II: $p>0{,}1$

2. Behandlungszyklus
   41 Patientinnen der Gruppe I und 39 der Gruppe II, die sich einer zweiten Behandlung unterzogen, zeigten eine zweiseitige Testwahrscheinlichkeit von ebenfalls $p<0,001$. Auch hier ist der Dosisunterschied hoch signifikant (Tab.8). Die Medianwerte sind mit 1650 und 1200 verschieden.

b) Vergleich der kritischen FSH-Dosis zwischen 1. und 2. Zyklus
   Bei den 41 Patientinnen der Gruppe I ergab der Wilcoxon-Test eine zweiseitige Wahrscheinlichkeit $p>0,1$, bei den 39 der Gruppe II ebenfalls ein $p>0,1$ (Tab.8). Also unterscheiden sich die kritischen FSH-Dosen im ersten und zweiten Behandlungszyklus einer jeden Gruppe nicht signifikant voneinander.

3. FSH-Dosen in Abhängigkeit von der Zahl der Behandlungszyklen
   Es wurde die empirische Varianz s^2 aus den kritischen FSH-Dosen der ersten 5 Zyklen von 39 Patientinnen, sowie, aus technischen Gründen, von weiteren 25 zufällig ausgewählter Zyklen, errechnet. Die empirische Varianz aus 220 Zyklen beträgt 578 bei einem Mittelwert von 1830. Die Standardabweichung ist also sehr groß. In diesen ersten fünf Zyklen wurde nun mit Hilfe des Wilcoxon-Tests geprüft, ob die Zahl der Behandlungszyklen ein Ansteigen der kritischen FSH-Dosis zur Folge hat (Tab.9). Der Wilcoxon-Test zwischen dem ersten und fünften Behandlungszyklus ergab eine einseitige Wahrscheinlichkeit $p<0,05$. Der Dosisunterschied zwischen den Zyklen 1 und 5 ist also soeben signifikant. Die Mittelwerte steigen mit zunehmender Zykluszahl an. Erster Zyklus: 1586, zweiter Zyklus: 1746, dritter Zyklus: 1888, vierter Zyklus: 1948, fünfter Zyklus:2044. Unter Berücksichtigung der hohen Standardabweichung und der mit 39 Zyklen begrenzten Prüfgröße, erscheint jedoch bei der Postulierung eines Dosisanstieges Vorsicht geboten.

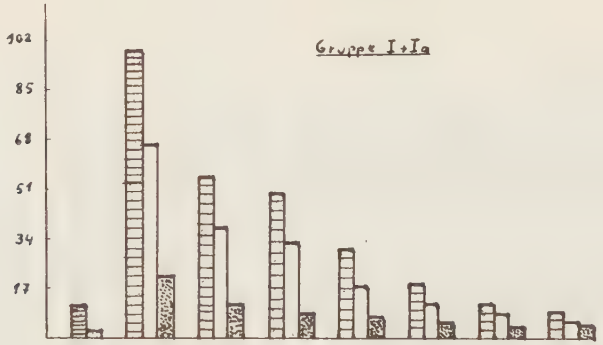
Tab. 9 FSH-Dosis in den ersten 5 Behandlungszyklen

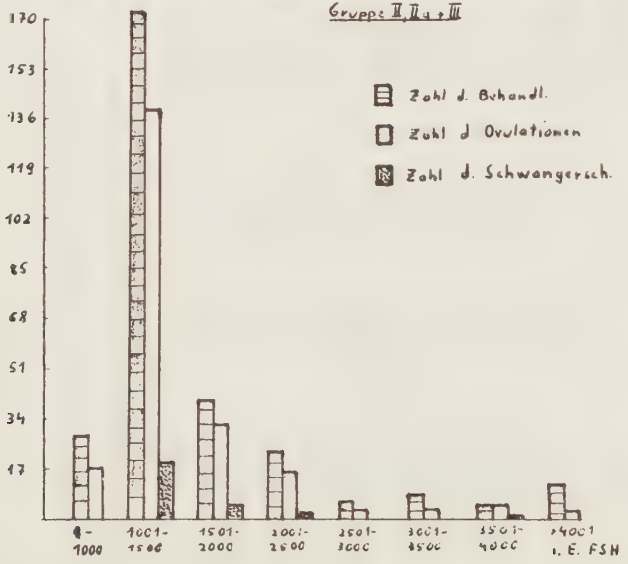
Pat.	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5
E.A.	1350	1200	1050	1200	1200
R.G.	900	1650	2475	1050	900
S.J.	1350	1050	1350	1050	1050
H.L.	1350	2100	1800	1575	1800
I.N.	1200	2325	2025	1200	1050
E.S.	1200	1200	1050	1050	1050
M.B.	1500	1350	1350	1050	1575
K.D.	1050	1350	1200	1200	1350
H.B.	1500	1350	1350	1350	1050
K.G.	1050	1500	1050	1200	1050
U.H.	2850	1200	1350	2475	1875
M.H.	1200	1500	1725	1575	1575
B.K.	1200	1200	1050	1050	1050
B.L.	1050	1350	900	1050	1050
D.R.	1200	1050	1950	1800	1575
U.S.	1500	1350	1500	1500	1500
G.S.	1050	1200	1050	1050	1050
A.W.	2100	1500	1350	1500	1050
R.J.	1650	3150	2025	2025	1800
G.L.	1650	2100	2325	1500	2700
M.A.	1650	1800	1950	3300	2700
U.B.	1275	1050	1050	2400	1950
G.E.	1125	2925	1350	1800	2625
R.N.	750	1050	750	1950	2400
A.B.	2250	3975	2400	2325	3900
G.O.	3300	2250	2025	3375	2925
A.A.	1350	1725	1125	1050	3000
B.S.	1825	2025	2100	1950	2850
M.W.	2025	1575	1650	1950	2925
R.S.	3300	2100	5475	5775	3750
M.C.	1800	2250	2250	3600	2550
I.L.	1275	825	1800	1125	1200
U.D.	1050	1500	2175	1800	1200
J.K.	2175	1650	3450	2025	2775
B.S.	750	1200	900	1350	1350
D.O.	3300	2850	1950	3975	4875
I.S.	2475	3450	6750	4500	5700
H.K.	1050	2025	1950	1350	1650
E.K.	1500	1200	2685	2925	2100
Mittelwert:	1586	1746	1888	1948	2044

Wilcoxontest: 1. und 5. Zyklus: $p < 0{,}05$

4. Verteilung der FSH-Gesamtdosis- und -Behandlungsdauer nach Patientengruppen
Während die mittlere FSH-Dosis bei 1793 (niedrigster Wert: 225, höchster: 10125) i.E. liegt und die Behandlungsdauer bei 10 Tagen (1 - 29), verdeutlichen Abb. 4 und 5, daß die Variationsbreite sowohl der Dosis als auch der Behandlungsdauer geringer ist als obige Extremwerte vermuten lassen. Besonders in Gruppen II, IIa und III liegt bei einer Gesamtdosis von 1001-1500 i.E. FSH und bei einer Behandlungsdauer von 5 - 8 Tagen ein deutliches Maximum. Zwar ist bei der Dosis der Gruppen I und Ia ebenfalls der Bereich 1001-1500 am häufigsten vertreten, doch ist das Spektrum spürbar zu höheren Werten verschoben als in den Gruppen II, IIa und III. Bei der Behandlungsdauer hat die Gruppe I und Ia ein Häufigkeitsmaximum bei 9 - 10 Tagen.
Somit scheint die hypogonadotrope Gruppe I und Ia, verglichen mit Gruppe II, IIa und III, eine höhere Dosis und eine längere Behandlungsdauer zu erfordern. Dieses Ergebnis schlägt sich auch in den Mittelwerten nieder, welche bei Gruppe I eine mittlere FSH-Dosis von 2002 i.E., bei Gruppe Ia 1832, bei Gruppe II 1803, bei Gruppe IIa 1326 und bei Gruppe III 1232 betragen. Die Behandlungsdauer fällt von 10,8 (I) über 10,5 (Ia), 10,0 (II), 8,5 (IIa) auf 8,0 Tage in Gruppe III ab (Tab.7).
Möglicherweise wurden in der Abbildung der Verteilung der FSH-Gesamtdosis die Intervalle zu groß gewählt, sodaß der Einfluß der Gruppenzugehörigkeit auf die FSH-Dosis weniger deutlich hervorkommt als in den Mittelwerten.

5. FSH- und HCG-Dosis bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften
Wie aus der Tabelle 10 ersichtlich ist, gehören von den 46 Frauen mit Einlingsschwangerschaften 23 der Gruppe I an, 7 der Gruppe Ia, 12 der Gruppe II, 3 der Gruppe IIa und eine der Gruppe III. Von den 17 Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften entstammen 12 der Gruppe I, 3 der Gruppe Ia, eine der Gruppe II und eine der Gruppe IIa.
Betrachtet man die FSH-Dosen bei Ein- und Mehrlingsschwan-





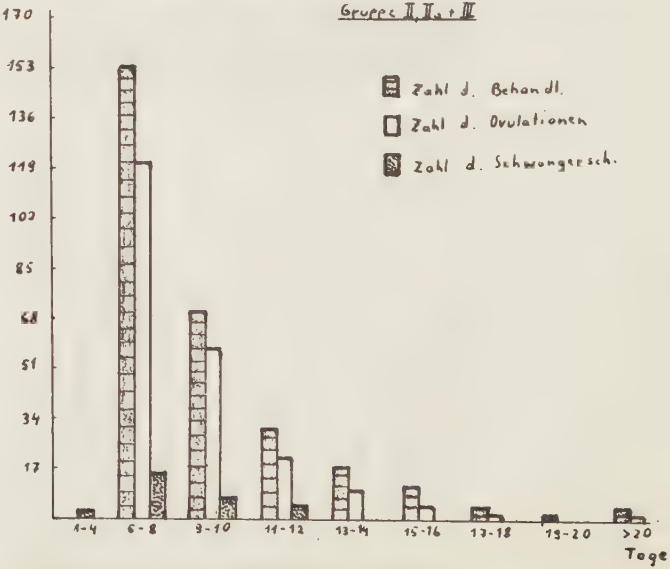


Abb. 4: Verteilung der FSH-Gesamtdosis

Abb. 5: Verteilung der HMG-Behandlungsdauer

Tab.10: FSH- und HCG-Dosis bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften

Einlingsschwangerschaften

Gr.	Pat.	FSH-Dosis	HCG-Dosis
I	A.M.	1200	25000
Ia	R.G.	2475	25000
I	K.G.	1200	20000
I	R.I.	1500	25000
II	H.L.	1350	30000
I	U.P.	1575	15000
I	G.S.	1050	25000
IIa	H.A.	1200	20000
I	E.F.	2025	25000
I	N.I.	1050	20000
III	M.T.	1200	15000
I	R.J.	1350	25000
II	B.F.	1050	20000
Ia	E.M.	1050	30000
IIa	C.H.	1200	5000
II	D.H.	1050	20000
II	B.E.	1050	20000
Ia	I.D.	3075	25000
I	L.K.	1050	25000
I	M.K.	1200	25000
II	M.M.	2250	20000
I	I.N.	2475	20000
Ia	E.G.	1575	35000
II	M.B.	1575	20000
II	K.D.	1050	30000
I	R.F.	1500	20000
II	M.H.	1800	35000
I	U.H.	2475	25000
IIa	E.N.	1050	20000
I	A.D.	2400	25000
Ia	G.E.	2925	40000
I	J.K.	2175	10000
II	R.R.	1350	20000
Ia	U.S.	1050	-
I	M.W.	1575	15000
II	C.Z.	1200	15000
Ia	G.E.	1500	30000
I	B.K.	1575	10000
I	M.W.	2700	15000
II	R.S.	3750	10000
II	A.A.	1650	15000
I	A.B.	1575	20000
I	K.B.	1350	30000
I	E.M.	2025	25000
I	G.S.	3075	20000
I	G.O.	3600	45000
Median:		1500	20000

Mehrlingsschwangerschaften

Gr.	Pat.	FSH-Dosis	HCG-Dosis	Zahl
II	K.F.	1500	20000	5
I	G.A.	1500	20000	2
I	E.B.	3600	35000	2
I	W.S.	1200	35000	3
I	I.S.	1350	25000	3
I	R.F.	1500	20000	2
IIa	A.L.	1050	20000	3
I	L.K.	1050	25000	2
Ia	G.E.	3525	20000	5
I	D.F.	1500	13000	2
Ia	E.H.	3450	18500	2
I	R.J.	3150	12000	5
Ia	A.K.	2925	15000	2
I	M.W.	2925	20000	3
I	L.S.	3300	20000	2
I	R.J.	1950	20000	2
I	V.R.	4275	30000	2
Median:		2925	20000	

Wilcoxon-Test: FSH-Dosis: $p < 0,05$
HCG-Dosis: $p > 0,1$

gerschaften, so fällt auf, daß der Medianwert bei Einlingen mit 1500 i.E. deutlich niedriger liegt als der Medianwert bei Mehrlingen mit 2925 i.E. FSH. Der Wilcoxon-Test ergibt eine einseitige Wahrscheinlichkeit von $p<0,05$. Derselbe signifikante Unterschied ergibt sich, wenn nur die FSH-Dosen bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften der Gruppe I und Ia in den Wilcoxon-Test einbezogen werden. Bei den kritischen HCG-Dosen dagegen zeigt der Medianwert in beiden Fällen 20000 i.E. HCG und somit keinen Unterschied. Auch der Wilcoxon-Test ergab eine zweiseitige Wahrscheinlichkeit von $p>0,1$. Damit ist die kritische Dosis der HCG-Applikation bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften nicht als signifikant unterschiedlich zu betrachten. Natürlich muß einschränkend gesagt werden, daß die Werte diese relativ kleinen Patientenkollektives nicht unbedingt auf ein größeres übertragbar sein müssen.

6. FSH- und HCG-Dosis bei ovariellen Überstimulierungen II. und III. Grades

Zu den Überstimulationen II. Grades gehören vergrößerte Ovarien, während Ovarialzystenbildung und Vorwölbung des Leibes zu Grad III gerechnet wird. Bei 37 Zyklen der hypogonadotropen Patientinnen (I bzw. Ia) und bei 33 Zyklen der normogonadotropen Patientinnen (II, IIa und III) ließen sich Überstimulierungen feststellen. In zwei Fällen wurden Überstimulierungssymptome Grad IV (Erbrechen bzw. Durchfall) beobachtet.

Für jede Patientin mit Überstimulierung wurde eine Kontrollpatientin ausgesucht (ein statistischer Zwilling), die ihr in den wichtigsten Kriterien entsprach (Diagnose, Zahl der Behandlungszyklen und Reaktion). - Tab. 11

Mit Hilfe des Wilcoxontestes wurden errechnet:

Gruppe I+Ia FSH-Dosis: Zahl der Paare: 36 $p>0,1$

Gruppe I+Ia HCG-Dosis: Zahl der Paare: 35 $p>0,1$

Gr.II+IIa+III FSH-Dosis: Zahl der Paare: 32 $p>0,1$

Gr. II+IIa+III HCG-Dosis: Zahl der Paare: 24 $p>0,1$

Tab. 11: FSH-und HCG-Dosis bei Überstimulierungen II. u. III. Grades nach Patientengruppen geordnet

Gr.	Pat.	Diagnose	FSH-i.E. /Tage	HCG-1000 i.E./Tage	Ovarial Ø- cm	weitere Symptome
I	G.A.	Sek.Am.,unbekannt	1200/8	30/3	8 re	Vorwölbung d.Leibes
I	E.B.	Sek.Am.,unbekannt	3600/17	35/4	5 li	Schmerzen im Unterleib Grav.(2)
I	K.G.	Sek.Am., STLS	1200/8	20/2	6 bds	Übelkeit Grav. (1)
I	M.K.	Sek.Am.,unbekannt	1200/8	25/3	10li 12re	Vorwölb. d. Leibes Druckschmerz Grav. (1)
I	U.P.	Sek.Am.,unbekannt	1575/7	25/3	6 re	leichte Vorwölb d. Leib
I	I.R.	Sek.Am. nach OH	1800/8	-	8 bds	starke Schmerzen beim Stehen und Sitzen
I	I.S.	Sek.Am.,unbekannt	1350/9	25/3	6bds	Druckschmerz Grav.(3)
I	E.F.	Sek.Am.,subklin AGS	2025/9	25/3	8 bds	Schmerzen beim Gehen geschwoll.Leib Grav.(1)
I	U.H.	Sek.Am.,unbekannt	2850/13	25/3	6 bds	l.Vorwölb.d.L. Grav.(1)
I	U.H.	Sek.Am.,unbekannt	1350/9	25/3	8li 10re	Vorwölbung d. Leibes
I	U.H.	Sek.Am.,unbekannt	2475/15	35/4	5 bds	U.-Leibsschmerz Grav(1)
I	A.W.	Sek.Am.,unbekannt	2100/12	10/1	5 re	Schmerzen i.U.-Leib
Ia	E.M.	Sek.Am. post part.	1050/7	30/3	6 re	Erbrechen (Grad IV !) Vorwölb.d.Leibes Grav(1
I	M.A.	Sek.Am.subklin. AGS	3300/19	20/4	5 bds	Druck - Völlegefühl
I	M.A.	Sek.Am.subklin. AGS	2700/14	20/4	7 bds	Druck - Völlegefühl
I	D.B.	Sek.Am. nach OH	1350/9	40/5	9 bds	Vorwölbung d.Leibes
I	D.B.	Sek.Am. nach OH	1650/11	30/3	10 bds	Vorwölbung d.L. Grav.
I	U.B.	Sek.Am.subklin. AGS	1725/8	20/4	5 bds	Schmerzen im U.-Leib Grav
I	A.B.	Sek.Am.,STLS und subklin. AGS	1575/7	20/3	6 bds	Völlegefühl Grav.(1)
I	M.C.	Sek.Am.,STLS und subklin. AGS	2550/14	40/4	6 bds	Schmerzen beim Gehen
I	M.D.	Sek.Am.,unbekannt	3675/14	15/3	5 bds	Schmerzen im Unterleib
I	I.D.	Sek.Am.,STLS	1800/8	20/2	9li 5re	Druckschmerz
I	H.D.	Sek.Am.,STLS	1200/9	15/2	5bds	Völlegefühl
I	H.D.	Sek.Am.,STLS	1500/10	15/2	10 li	Schmerz in U.-L.+Abdom.
I	H.D.	Sek.Am.,STLS	1050/7	30/3	6 li	Vorwölbung d. Leibes
I	M.H.	Sek.Am.,STLS	1950/13	10/2	9bds	Blähungen, Schmerzen, Vorwölbung des Leibes
I	R.J.	Sek.Am.,STLS	3150/15	12/2	5 bds	Druckschmerz Grav.(5)
I	R.J.	Sek.Am.,STLS	1950/9	20/4	5 re	Schmerzen,Völlegefühl, Grav.(2)
I	B.K.	Sek.Am.,unbekannt	1575/7	10/2	8 bds	Schmerzen beim Gehen Grav.(2)
I	L.S.	Sek.Am.,unbekannt	3300/11	20/2	5 li	Druckschmerz Grav.(2)
I	B.S.	Sek.Am.,STLS	1350/9	20/4	5 bds	Völlegefühl
I	U.W.	Sek.Am.,unbekannt	3900/20	-	9 bds	Vorwölbung des Leibes
I	I.W.	Sek.Am.,unbekannt	1575/7	30/4	5re	Schmerzen im U.-Leib
Ia	G.E.	Sek.Am. post part.	2925/13	40/4	11 re	Vorwölb. d.L. Grav.(1)
Ia	G.E.	Sek.Am. post part.	3525/16	20/4	5bds	Schmerzen im U.-Leib Grav(5)
Ia	G.E.	Sek.Am. post part.	1500/7	30/3	5li	Druckschmerz Grav.(2)
Ia	E.H.	Sek.Am. post part.	1500/10	15/3	6 bds	Druck - Völlegefühl Grav.(2)

Wilcoxon-Test:

Gruppe I und Ia: FSH-Dosis: Zahl der Paare: 36 $p > 0,1$
Gruppe I und Ia: HCG-Dosis: Zahl der Paare: 35 $p > 0,1$

Fortsetzung

Gr.	Pat.	Diagnose	FSH-i.E. /Tage	HCG 1000 i.E./Tage	Ovarial- Ø - cm	weitere Symptome
II	E.C.	Sek.Am.,unbekannt	1500/10	10/1	9 bds	Vorwölbung d.Leibes Druckschmerz
II	S.D.	Sek.Am.,unbekannt	1050/7	20/2	5 re	Übelkeit,Völlegefühl
II	M.F.	Sek.Am., STLS	1050/7	10/1	6 bds	Abdomen vorgewölbt, Schmerz im U.-Leib
II	M.F.	Sek.Am., STLS	900/6	20/2	10li12re	Vorwölbung des L.
II	M.F.	Sek.Am., STLS	1350/9	25/3	6 bds	Druckschmerz
II	D.H.	Sek.Am. nach OH	1050/7	20/2	8li 10re	Durchfall (Grad IV!) Schmerzen, Grav.(1)
II	A.K.	Sek.Am.,unbekannt	1050/7	30/3	8 bds	Druckschmerz
IIa	A.L.	Anovulat. Zyklen	1050/7	20/2	6 bds	Druckschmerz Grav. (3)
IIa	H.Lu	Anovulat. Zyklen	1200/8	25/5	6 li	Unterleibsschmerzen Grav.(1)
IIa	U.S.	Anovulat. Zyklen	1350/9	20/2	-	Durchfall (Grad IV!) Übelkeit,Schmerzen
III	I.O	Cervikale Steril.	900/6	20/2	8 bds	Vorwölbung d.Leibes
II	A.A	Sek.Am.,subklin. AGS	1125/8	25/4	5 re	Schmerzen im U.-Leib
II	A.A.	Sek.Am.,subklin. AGS	1650/11	15/3	5 bds	Schmerzen im U.-Leib
II	K.K.	Sek.Am.,psychogen	1200/8	25/4	5 re	Druckschmerz
II	U.K.	Oligom.+anov.Zyklen	1200/8	-	9 re	Starke Schmerzen
II	U.K.	Oligom.+anov. Z.	225/3	-	5 bds	Starke Schmerzen
II	K.K.	Sek.Am., STLS	1125/7	-	8 re	Schmerzen im U.-Leib
II	H.L.	Sek.Am.,unbekannt	1725/8	20/3	6 bds	Schmerzen im U.-Leib
II	M.M.	Oligom.,subklin. AGS	825/6	5/1	12 re	Druckschmerz
II	L.R.	Sek.Am.,unbekannt	1800/12	30/6	9 bds	Druckschmerz
II	E.R.	Sek.Am., STLS	1050/7	25/6	5 bds	Druckschmerz
II	B.S.	Sek.Am.,unbekannt	2025/10	20/3	5 bds	Druckschmerz
II	U.S.	Sek.Am.,psychogen	1200/8	25/4	5 bds	Schmerzen im U.-Leib
II	U.S.	Sek.Am.,psychogen	1200/8	35/4	5 bds	Schmerzen im U.-Leib
II	W.S.	Sek.Am., STLS + angeborenes AGS	2475/11	-	6 bds	Schmerzen beim Gehen
II	C.Z.	Sek.Am.,unbekannt	1200/8	15/3	9 re	Druckschmerz Grav.(1
IIa	H.K.	Anovulat. Zyklen	1050/7	25/4	5 bds	Druckschmerz
IIa	H.K	Anovulat. Zyklen	2025/12	45/6	5 bds	Druckschmerz
IIa	H.K	Anovulat. Zyklen	1350/9	30/4	5 bds	Druckschmerz
IIa	E.K	Anovulat. Zyklen	2625/15	25/4	5 bds	Schmerzen im U.-Leib
IIa	G.N	Anovulat. Zyklen	1875/11	5/1	7 re	Druckschmerz
IIa	G.N	Anovulat. Zyklen	1200/8	-	9 re	Druckschmerz
IIa	G.R	Anovulat. Zyklen, STLS	1050/9	10/2	5 re	Druckschmerz

Wilcoxon-Test:

Gruppe II, IIa und III: FSH-Dosis: Zahl der Paare:32 $p > 0,1$
Gruppe II, IIa und III: HCG-Dosis: Zahl der Paare:24 $p > 0,1$

Da in allen Fällen $p > 0{,}05$ ist, muß man annehmen, daß sich die kritischen FSH- und HCG-Dosen der überstimulierten Gruppe nicht signifikant von der Kontrollgruppe ohne Überstimulation unterscheiden.
Wiederum fallen die weit auseinanderliegenden Intervallgrenzen der kritischen FSH-Dosis auf. Während eine Patientin bereits bei einer Dosis von 225 i.E. FSH mit einer Vergrößerung der Ovarien (5 cm Ø) reagierte, brauchte eine andere Patientin 3900 i.E. FSH, bis bei ihr eine beidseitige Vergrößerung des Ovarialdurchmessers auf etwa 9 cm palpiert wurde.
Weiterhin ist die hohe Rate an Schwangerschaften bei überstimulierten Patientinnen der Gruppe I und Ia bemerkenswert. Von 37 Zyklen mit Überstimulierungserscheinungen wurde in 20 eine Schwangerschaft (54%) beobachtet. Außerdem wurde bei den 37 Zyklen der Gruppe I und Ia mit 9 Mehrlingsschwangerschaften eine überdurchschnittlich hohe Rate gefunden.
Auch scheint die Pathogenese der Zyklusstörungen die Häufigkeit der Überstimulierungen zu beeinflussen. Bei STLS-Patientinnen der Gruppe I und Ia fanden sich 11 Überstimulierungen gegenüber 37 Überstimulierungen der Gesamtgruppe. Berücksichtigt man, daß 33 Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom in 117 Zyklen mit Gonadotropinen behandelt wurden, gegenüber einer Gesamtzahl von 200 Patientinnen in 595 Zyklen, so ergibt sich eine deutlich erhöhte Rate an Überstimulierungen bei Frauen mit STLS.
Die im Zusammenhang mit den Ovarialzysten auftretenden Beschwerden, wie Unterleibsschmerzen oder Vorwölbung des Leibes, bilden sich ohne weitere Maßnahmen innerhalb weniger Tage post-menstruell zurück. Lag eine Schwangerschaft vor, dauerte die Rückbildung 2 - 4 Wochen.

Konzeption und Anzahl der Behandlungszyklen

Wie Tab. 12 zeigt, traten 53 der 82 Schwangerschaften bereits in den ersten beiden Behandlungszyklen auf. Nach Ausschluß anderer Sterilitätsursachen sollte jedoch mit der Therapie fortgefahren werden, weil in den restlichen Zyklen trotz einer Ovulationsrate von über 50% manche Frauen erst im 11. oder 12. Zyklus konzipierten.

Tab. 12: Konzeption und Anzahl der Behandlungszyklen

Nummer des Behandl.-Zyklus	Zahl d. Behandl.	Zahl d. Ovulat.	Zahl der Konzeptionen	Zahl d.Ovulat -% d.Behandl.	Zahl d.Konzept -% d.Behandl.
1	200	137	32	68,5	16.0
2	130	89	21	68,5	16,2
3	83	54	7	65,1	8,4
4	56	39	5	69,6	8,9
5	41	23	4	(56,1)	(9,6)
6	29	19	5	(65,5)	(17,2)
7	18	10	2	(55,5)	(11,1)
8	9	6	1	(66,6)	(11,1)
9	6	4	1	(66,6)	(16,6)
10	4	2	1	(50)	(25)
11	4	2	1	(50)	(25)
12	3	2	2	(66,6)	(66,6)
13 - 24	12	8	/	(66,6)	/

Tab. 13: Vergrößerung der Ovarien unter Gonadotropin-Therapie

Vergrößerung d.Ovarien in cm	unter HMG	unter HCG	danach
<5	3	7	18
5-10	8	4	26
>10	-	3	1
Insgesamt	11	14	45

Überwachung unter HMG/HCG-Therapie

Kontrolle der Ovarialgröße

Die Überwachung durch Palpation in regelmäßigen Abständen liefert wichtige Informationen über beginnende Überstimulierungen (Tab.13). Bereits in der praeovulatorischen Phase unter HMG zeigten 11 Patientinnen eine Vergrößerung der Ovarien zwischen 4 und 10 cm Durchmesser. Unter HCG waren weitere 14 Frauen mit Ovarialzysten zu verzeichnen, davon 3 Patientinnen mit Ovarialdurchmessern von 10 cm. Bei den meisten Patientinnen (45) traten die Ovarialzysten nach der Gonadotropintherapie auf. In einem Fall erreichten diese Zysten sogar Kindskopfgröße (im Ultraschallbild überprüft).

Überwachung der Follikelreifung

Oestrogenbestimmungen

Die zuverlässigste Kontrolle der ovariellen Reaktion während der HMG/HCG-Therapie ist die fortlaufende Oestrogenbestimmung im Harn oder Plasma. Zwar ist sie zeitraubender und aufwendiger als die noch zu besprechenden indirekten Indikatoren der Oestrogenaktivität, doch gibt es heute Methoden, die das Ergebnis innerhalb 8 - 29 Stunden liefern (EECHAUTE und DEMEESTER, 1965; BROWN et al., 1968).
Oestrogenbestimmungen unter Gonadotropintherapie sind aus mehreren Gründen von großem Nutzen:

Sie liefern objektive Hinweise auf gute oder fehlende ovarielle Ansprechbarkeit auf exogene Gonadotropine und erleichtern dadurch die individuelle FSH-Dosierung.

Oestrogenbestimmungen dienen der Überwachung der verschiedenen Phasen der ovariellen Reaktion. Man unterscheidet eine latente von einer aktiven Phase. In der latenten Phase bleibt die Oestrogenausscheidung trotz Gonadotropinzufuhr nahezu unverändert. Die Dauer dieser Phase ist sehr variabel. Die

aktive Phase der ovariellen Stimulation erstreckt sich vom Beginn des Anstieges der Oestrogenausscheidung bis zur Ovulation. Diese Zeitspanne ist ziemlich konstant und schwankte bei unseren Patientinnen nur zwischen 3 und 6 Tagen. Bei einer 31jährigen Frau mit Hypophysektomie fanden wir einen Anstieg der Oestrogenausscheidung von 87 µg auf 540 µg/24h innerhalb von nur zwei Tagen. Aus diesem Grund sind in der aktiven Phase zur Überwachung der ovariellen Stimulation tägliche Oestrogenbestimmungen wichtig.

Der Oestrogenausscheidungstiter liefert in der aktiven Phase Hinweise auf den optimalen Zeitpunkt der HCG-Applikation zur Ovulationsauslösung.
Die Abb.6 zeigt die Abhängigkeit der Ovulationen und Schwangerschaften von der praeovulatorischen Oestrogenausscheidung. Bei 176 Behandlungen im annähernd physiologischen Oestrogenausscheidungsbereich von unter 100 µg/24h wurden 107 Ovulationen und 21 Schwangerschaften erreicht. Bei 119 Behandlungen mit Werten über 100 µg/24h fanden sich sogar 103 Ovulationen und 36 Schwangerschaften. Somit lassen sich durch leichte Überstimulierung bessere Ovulations- und Schwangerschaftsraten erzielen.

Es erhebt sich die Frage, ob durch Kontrollen der praeovulatorischen Oestrogenausscheidung Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden oder vorauszusagen sind.
Tab. 14 zeigt, daß die Oestrogenwerte in beiden Gruppen stark schwanken. Bei den 28 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften findet sich ein Medianwert von 78,5, bei den 14 Patientinnen mit Mehrlingen ein Medianwert von 117,3. Der Wilcoxon-Test für die praeovulatorischen Oestrogenwerte ergibt eine einseitige Wahrscheinlichkeit von $p > 0,1$ und differiert damit nicht signifikant. Auch in der postovulatorischen Oestrogenausscheidung mit den Medianwerten 179,4 bei Einlingen und 340 bei Mehrlingen ergibt der Wilcoxon-Test nur eine einseitige Wahrscheinlichkeit von $p > 0,1$.

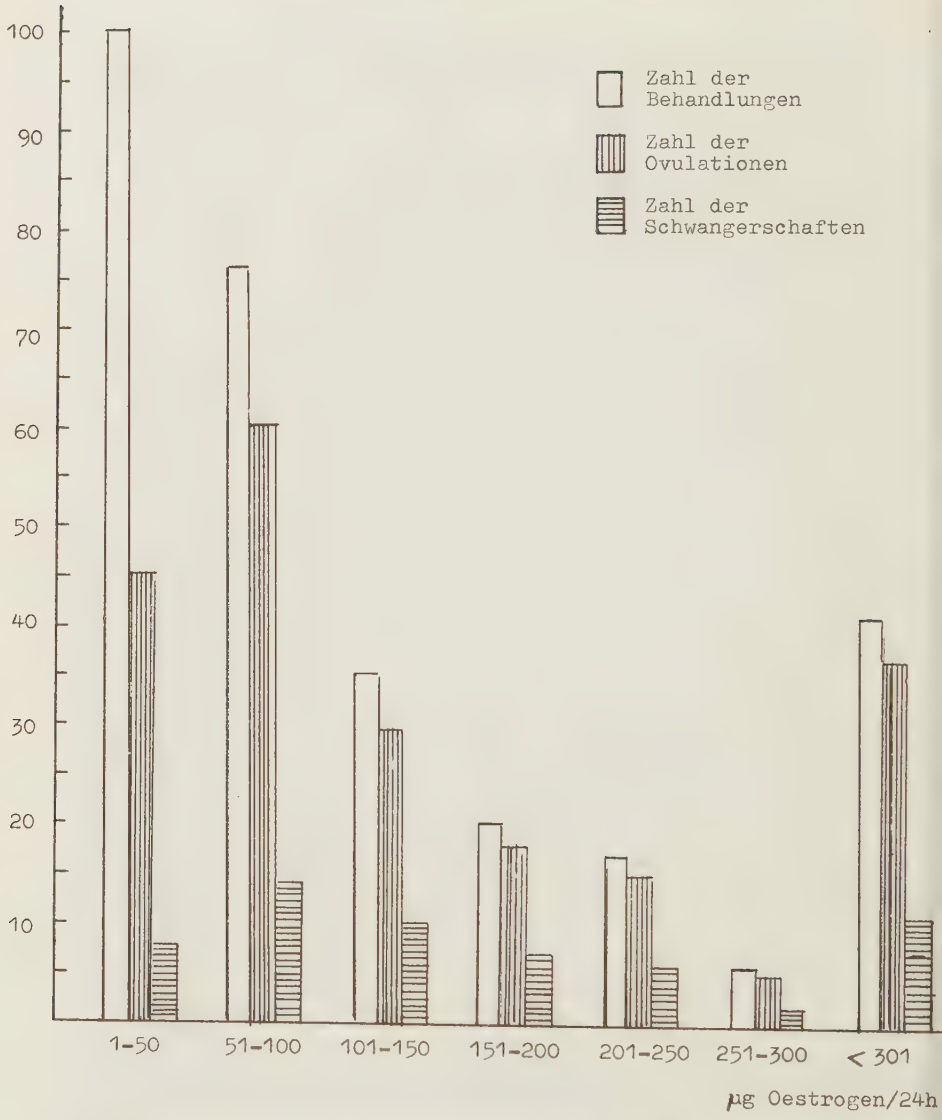


Abb.6: Ovulationen und Schwangerschaften in Abhängigkeit von der praeovulatorischen Oestrogenausscheidung

Oestrogenbestimmungen nach BECHAUTE und DEMEESTER

Tab. 14: Oestrogenausscheidung bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften

Pat.	Diagnose	praeovulat. Ges.OE-ug/24h	postovulat. Ges.OE-ug/24h	Ergebnis
A.A.	Sek.Am. + AGS	146,5	179,8	Einling
A.B.	Sek.Am.,STLS + AGS	336,3	113	Einling
G.E.	Sek.Am. post part.	546	2310	Einling
J.K.	Sek.Am.,STLS + AGS	69,5	210	Einling
B.K.	Sek.Am.,unbekannt	200	635	Einling
H.L.	Sek.Am.,unbekannt	159,8	38	Einling
G.O.	Sek.Am. + AGS	56,6	62	Einling
U.S.	Sek.Am. post part.	33,6	38	Einling
M.We	Sek.Am.,unbekannt	90	1118	Einling
M.W.	Sek.Am.,unbekannt	51	52	Einling
G.S.	Sek.Am.,unbekannt	217,8	179	Einling
G.Z.	Sek.Am.,unbekannt	81,7	344	Einling
U.S.	Sek.Am. post part.	31	325	Einling
U.H.	Oligom.+anov.Zykl.	27	107	Einling
E.F.	Sek.Am. + AGS	320	965	Einling
U.T.	Sek.Am.,psychogen	36	230	Einling
M.M.	Sek.Am. nach OH	72	90	Einling
E.M.	Sek.Am.,post part.	120	700	Einling
R.J.	Sek.Am.,unbekannt	34	93	Einling
R.G.	Sek.Am.,post part.	76	280	Einling
I.D.	Sek.Am.,post part.	32	180	Einling
I.N.	Sek.Am. nach OH	85	310	Einling
M.T.	Cervikale Steril.	140	44	Einling
M.H.	Sek.Am.,unbekannt	36	110	Einling
U.S.	Sek.Am.,psychogen	51	130	Einling
G.S.	Sek.Am.,STLS	25	42	Einling
E.A.	Sek.Am.,unbekannt	150	-	Einling
D.H.	Sek.Am. nach OH	81	-	Einling
	Median:	78,5	179,4	

G.E.	Sek.Am. post part.	145	-	Fünflinge
E.H.	Sek.Am. post part.	420	468,1	Zwillinge
R.J.	Sek.Am.,STLS	133	472	Zwillinge
V.R.	Sek.Am. nach OH	63	-	Zwillinge
L.S.	Sek.Am.,unbekannt	80	550	Zwillinge
M.W.	Sek.Am.,unbekannt	106,5	114,5	Drillinge
E.B.	Sek.Am.,unbekannt	140	450	Zwillinge
K.F.	Sek.Am. post part.	215	710	Fünflinge
L.K.	Sek.Am.,psychogen	33	74	Zwillinge
W.S.	Sek.Am.,psychogen	45	76	Drillinge
I.S.	Sek.Am.,unbekannt	120	280	Drillinge
R.F.	Sek.Am.,STLS	180	180	Zwillinge
A.L.	Sek.Am.,STLS	57	400	Drillinge
R.J.	Sek.Am.,unbekannt	71	129	Zwillinge
	Median:	117,3	340	

Wilcoxon-Test:

praeovulat. OE: $p > 0,1$
postovulat. OE: $p > 0,1$

Damit ist auch die postovulatorische Oestrogenausscheidung bei Mehrlingen nicht signifikant höher. Möglicherweise sind die Unterschiede in der Oestrogenausscheidung bei Ein- und Mehrlingsschwangerschaften nur deshalb so gering, weil bei der durch Gonadotropine hervorgerufenen Ovulation meist zahlreiche Follikel gleichzeitig heranreifen und ovulieren. Wiederum ist zu bedenken, daß in einem größeren Patientenkollektiv systematische Unterschiede gefunden werden könnten.

Für die folgenden Untersuchungen wurden die Oestrogenausscheidungswerte koordiniert nach dem letzten Tag der FSH-Injektion = Tag 0. Der 3. Tag vor der letzten FSH-Injektion = -3 und der erste Tag danach = Tag +1.

Oestrogenausscheidung bei ovulatorischen und anovulatorischen Patientinnen unter HMG-Behandlung (Tab.15)

Die Werte von Tag -3 (37 ovulatorische und 22 anovulatorische Patientinnen), Tag 0 (48 ovulatorische und 31 anovulatorische Pat.) und Tag +1 (45 ovulatorische und 25 anovulatorische Pat.) wurden einem Wilcoxon-Test unterzogen. Bei allen drei Tagen fand sich für die Hypothese, daß die Oestrogenwerte bei ovulatorischen Patientinnen höher liegen als die anovulatorischer Pat., eine einseitige Wahrscheinlichkeit von $p < 0{,}001$. Ovulatorische Patientinnen haben also eine signifikant höhere Oestrogenausscheidung. Ihre Medianwerte liegen bei 57,3 , 106,5 und 180,0, während die anovulatorischer Patientinnen bei 29,2 , 51,0 und 66,0 liegen.

Oestrogenausscheidung bei ovulatorischen Patientinnen unter HMG/HCG-Behandlung mit und ohne Konzeption (Tab.16)

Die Medianwerte der Patientinnen mit Konzeption liegen bei 42,5 , 130,0 und 180,0 , während die der ovulatorischen Patientinnen ohne Konzeption mit 77,0 , 130,0 und 180,0 ähnliche Ergebnisse liefern. Der Wilcoxon-Test ergibt für die Tage 0 und +1 eine zweiseitige Wahrscheinlichkeit von $p > 0{,}1$, ebenso nicht für den Tag -3 ($p \geq 0{,}05$). Es konnten also bei beiden Gruppen an allen 3 Tagen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Tab.15: Oestrogenausscheidung bei ovulatorischen und anovulatorischen Patientinnen unter HMG/HCG-Behandlung

ovulatorische Zyklen				anovulatorische Zyklen			
Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag 1	Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag 1
G.A.	-	650	460	C.B.	-	10	14
E.B.	140	240	450	H.J.	-	130	180
C.B.	20	23	15	I.N.	32	63	120
I.D.	-	85	180	K.O.	12	-	-
R.G.	-	150	190	U.P.	-	82	100
R.J.	17	57	42	M.R.	-	81	36
M.M.	157	226	357	E.S.	38	54	66
I.N.	32	63	120	U.T.	37	47	-
M.S.	160	370	405	B.M.	-	35	41
W.S.	43	98	225	E.G.	-	210	310
G.S.	-	63	42	M.H.	26	38	44
E.Sl	-	740	890	U.K.	-	40	55
E.Sü	246	54	66	D.R.	-	73	82
A.S.	-	69	62	I.O.	-	27	44
U.T.	36	130	-	G.K.	21	51	-
I.S.	-	260	280	H.S.	-	95	125
M.B.	42	86	140	I.N.	12	23	-
K.D.	-	102	110	H.L.	31	-	-
D.S.	58	180	180	M.A.	140	23,7	51,6
H.B.	49	56	66,5	U.B.	-	27,9	39,3
S.D.	-	100	140	H.D.	-	900	-
R.F.	81,5	53	-	R.J.	68	41	-
U.H.	27	107	-	J.K.	49,5	257,1	364
C.H.	-	620	689	G.L.	-	5,6	8,7
M.T.	140	40	44	E.L.	4,9	-	-
A.W.	-	260	300	G.O.	40,8	117,4	216,8
M.A.	-	53	-	R.Q.	140	-	-
U.B.	28	120	146,5	B.S.	-	22	27
A.B.	166,5	336,3	319,7	L.S.	7,3	7,5	12,5
M.D.	-	69	-	I.W.	41	-	-
H.D.	78,3	-	280	G.E.	16,6	-	-
D.H.	-	-	54	L.K.	15	-	-
W.H.	86,5	-	-	K.K.	27,3	69,9	-
R.J.	53	-	71	H.L.	-	-	120
B.K.	75	-	465	D.O.	49,3	69,6	86,6
J.K.	34	-	69,5	I.S.	-	25	29
E.M.	-	89,6	-	R.S.	-	36	-

Fortsetzung:

Oestrogenausscheidung bei ovulatorischen und anovulatorischen Patientinnen unter HMG/HCG-Behandlung

ovulatorische Zyklen			
Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag 1
G.O.	20,8	56,6	72,9
I.W.	122	-	254
M.W.	-	106,5	-
G.E.	-	-	145
A.A.	-	146,5	226,4
K.K.	24,6	-	-
H.L.	-	159,8	213,1
M.M.	-	77,4	22,1
R.N.	78,3	78,3	139,2
D.O.	33,7	-	-
E.P.	15,3	76,6	38,3
U.R.	57,3	130,2	173,8
E.R.	-	150	-
G.S.	49	217,8	230,8
B.S.	127,9	-	430
U.S.	-	-	260
I.S.	175	210	-
W.S.	-	229,5	-
R.S.	122	-	48,3
E.W.	12,7	36	-
C.Z.	86	81,3	325
H.K.	619,4	1132	999
E.K.	462	837,5	-
Median:	57,3	106,5	180.0

anovulatorische Zyklen			
Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag 1
H.K.	80	-	-
E.K.	-	58	81,2
I.L.	32	52	83
Median:	29,2	51.0	66.0

Wilcoxon-Test: Tag -3: $p < 0{,}001$

Tag 0: $p < 0{,}001$

Tag 1: $p < 0{,}001$

Tab.16: Oestrogenausscheidung bei ovulatorischen Patientinnen unter HMG-HCG-Behandlung mit und ohne Konzeption

mit Konzeption				ohne Konzeption			
Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag 1	Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag 1
E.B.	140	240	450	R.G.	17	27	30
I.D.	-	85	180	M.M.	157	226	357
K.F.	215	600	710	I.N.	32	63	120
K.G.	76	140	280	M.S.	-	370	405
R.J.	17	57	42	W.S.	43	98	225
L.K.	33	-	74	E.Sl.	-	130	180
M.M.	-	46,8	90	E.Sü.	24	-	66
I.N.	32	-	140	M.B.	-	86	140
W.S.	-	54	76	K.D.	-	78	110
I.S.	-	260	280	B.S.	58	180	180
U.T.	36	130	-	H.B.	49	56	66,5
E.F.	-	655	965	K.G.	-	140	220
R.F.	-	190	180	U.H.	27	107	-
U.H.	27	109	107	B.K.	-	540	770
A.L.	57	400	-	M.S.	210	280	300
U.S.	-	205	325	R.G.	76	140	280
M.T.	140	40	44	R.F.	81,5	53	-
U.B.	28	120	145,6	U.H.	65	310	-
A.B.	166,5	336	319,7	M.H.	59	84	160
R.J.	53	-	71	E.H.	-	220	365
B.K.	75	-	465	I.M.	-	175	200
J.K.	34	-	69,5	M.A.	-	53	-
E.M.	-	89,6	-	M.D.	-	69	-
G.O.	20,8	56,6	72,9	H.D.	78,3	-	280
M.W.	16,6	51,3	52	D.H.	-	-	54
G.E.	-	-	145	W.H.	86,5	-	-
A.A.	-	146,5	226,4	L.S.	240	100	80
H.L.	-	159,8	213,1	I.W.	122	-	254
G.S.	49	217,8	230	K.K.	-	130	238
E.W.	12,7	36	-	M.M.	-	77,4	22,1
C.Z.	86	81,3	325	R.N.	78,3	78,3	139,2
				D.O.	33,7	-	-
				E.P.	15,3	76,6	38,3
				V.R.	57,3	130,3	173,8
				E.R.	-	150	-
				B.S.	127,9	-	430
				I.S.	175	210	-
				W.S.	-	229,5	-
				R.S.	122	-	48,3
				H.K.	80	-	-
				E.K.	462	837,5	-
Median:	42,5	130,0	180,0	Median:	77,0	130,0	180,0

Wilcoxon-Test: Tag-3 $p > 0,05$
Tag 0 $p > 0,1$
Tag 1 $p > 0,1$

Oestrogenausscheidung bei ovulatorischen Patientinnen unter HMG/HCG-Behandlung mit und ohne klinische Zeichen einer ovariellen Überstimulierung (Tab.17)

Der Wilcoxon-Test ergab am Tage -3 (19 Pat. mit, 32 Pat. ohne Überstimulierungen), am Tage 0 (26 Pat. mit, 31 Pat. ohne Überstimulationen) und am Tage +1 (24 Pat. mit, 30 Pat. ohne Überstimulationen) eine zweiseitige Wahrscheinlichkeit von $p < 0{,}001$. Die Medianwerte bei Patientinnen mit Überstimulierung liegen bei 127,9 , 190,0 und 314,9 , die der Patientinnen ohne Überstimulierung bei 35,5 , 63,0 und 73,5. Hieraus läßt sich schließen, daß Patientinnen mit klinischen Zeichen einer ovariellen Überstimulation an den Tagen -3, 0 und +1 signifikant höhere Oestrogenausscheidungswerte haben als ovulatorische Frauen ohne Überstimulierungserscheinungen.

Cervixfaktoren

Die Cervixfaktoren liefern schnell orientierende Hinweise für das Ansprechen der Ovarien auf die HMG-Therapie. Als indirekte Indikatoren der Oestrogenproduktion werden zur Erstellung eines cervikalen Scores befundet: Menge, Spinnbarkeit und Farnkrautphänomen des Cervixschleims sowie die Muttermundsweite.

Bei 45 Patientinnen wurden 209 cervikale Scores mit der gleichzeitig nach der Methode von EECHAUTE und DEMEESTER bestimmten Oestrogenausscheidung verglichen. Um den antioestrogenen Einfluß von Progesteron auf die Cervixfaktoren auszuschließen, wurden die Vergleiche der cervikalen Scores mit der Oestrogenausscheidung nur in der praeovulatorischen Phase durchgeführt.

Abb.7 zeigt die Durchschnittswerte des cervikalen Scores in Abhängigkeit von der Oestrogenausscheidung. Die Signifikanzberechnung ergab signifikante Unterschiede ($p = 0{,}01$) zwischen dem mittleren cervikalen Score und den 24stündigen Oestrogenausscheidungsbereichen: 0 - 10 und 11 - 20, 11 - 20 und 21 - 40 sowie 21 - 40 und 41 - 80 µg. Oberhalb von 80 µg fanden sich keine signifikanten Differenzen mehr. Offensichtlich sind die Cervixfaktoren hier maximal stimuliert.

Tab.17: Oestrogenausscheidung bei ovulatorischen Patientinnen unter HMG/HCG-Behandlung mit und ohne klinische Zeichen einer ovariellen Überstimulierung

	mit Überstimulierung				ohne Überstimulierung		
Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag+1	Pat.	Tag-3	Tag 0	Tag+1
G.A.	-	650	460	C.B.	20	23	15
E.B.	140	240	450	G.A.	37	19	130
R.G.	-	97	-	R.G.	17	27	30
E.M.	120	470	700	R.J.	17	57	42
I.R.	-	1798	1831	M.M.	157	226	357
I.S.	-	260	280	I.N.	32	63	120
E.F.	320	655	965	W.S.	43	98	225
S.D.	-	100	140	E.S.	38	75	82
M.F.	-	-	750	A.S.	-	62	220
D.H.	81	88	-	U.I.	37	47	-
U.H.	-	170	-	M.B.	-	86	140
U.H.	65	160	310	B.S.	58	180	180
U.H.	27	109	107	H.B.	49	56	66,5
A.L.	57	400	-	R.F.	81,5	53	-
H.L.	-	110	305	U.H.	26	-	45
I.O.	250	-	445	M.H.	26	38	44
U.S.	-	-	550	A.L.	-	59	74
A.W.	1025	250	-	B.M.	-	51	110
M.A.	-	53	-	L.K.	33	74	-
U.B.	28	120	146,5	M.H.	13	-	-
A.W.	226	550	-	M.T.	140	40	44
A.B.	166,5	336,3	319,7	M.D.	-	69	-
H.D.	78,3	-	280	D.H.	-	-	54
B.K.	75	-	465	W.H.	86,5	-	-
I.S.	175	210	-	R.J.	53	-	71
I.W.	122	-	254	J.K.	34	-	69,5
G.E.	-	-	145	E.M.	-	89,6	-
A.A.	-	146,5	226,4	G.O.	20,8	56,6	72,9
H.L.	-	1598	213	L.S.	24	100	80
E.R.	-	150	-	M.W.	16,6	51,3	52
B.S.	127,9	-	430	K.K.	24,6	-	-
U.S.	-	-	260	M.M.	-	77,4	22,1
W.S.	-	229,5	-	R.N.	78,3	78,3	139,2
H.K.	619,4	1132	999	D.O.	33,7	-	-
E.K.	465	837,5	-	E.P.	15,3	76,6	38,3
				V.R.	57,3	130	173,8
				G.S.	49	217,8	230,8
				R.S.	122	-	48,3
				E.W.	12,7	36	-
				G.Z.	86	81	325
Median	127,9	190,0	314,9	Median:	35,5	63,0	73,5

Wilcoxon-Test: Tag-3 $p < 0{,}001$
Tag 0 $p < 0{,}001$
Tag 1 $p < 0{,}001$

Zeitpunkt des Basaltemperaturanstieges nach Beginn der HCG-Applikation

Tab.8 soll verdeutlichen, wie variabel die Zeitspanne zwischen Beginn der HCG-Zufuhr und Basaltemperaturanstieg ist. In 13 Zyklen fand sich schon vor HCG-Gabe, also noch während der HMG-Behandlung, ein Temperaturanstieg, wahrscheinlich als Zeichen einer Ovulation. Umgekehrt konnte bei je einer Patientin erst nach 7, 8, 9 und 16 Tagen ein Basaltemperaturanstieg festgestellt werden.

Nachweis der Ovulation

Zu den sicheren Zeichen gehören der Nachweis eines Eies, eines rupturierten Follikels oder die Konzeption. Die unsicheren Zeichen beruhen auf dem vom Corpus luteum produzierten Progesteron. Der postovulatorische Anstieg der Pregnandiolausschüttung gilt im allgemeinen als zuverlässiger indirekter Hinweis für eine Ovulation (über 1,2 mg/24h nach Methodik von KLOPPER et al.; 1955). Auch die direkte Bestimmung von Progesteron kann zur Objektivierung der Ovulation herangezogen werden. Werte über 10 µg% gelten als sicher postovulatorisch.
Die Basaltemperatur liefert durch den thermogenetischen Effekt von Progesteron bei biphasischem Verlauf einen einfachen und schnellen Hinweis auf eine voraufgegangene Ovulation.

Vergleich der HMG/HCG-Therapie mit anderen ovulationsauslösenden Behandlungen

134 der 200 Patientinnen (67%) sind zuvor einer Behandlung mit oral wirksamen Ovulationsauslösern unterzogen worden (Tab.18). Es wurden folgende Präparate verwandt:
a) Epimestrol (3-Methoxy-17-epi-Oestriol)
b) Cyclofenil (bis p-acetoxyphenyl)cyclo-hexylidenmethan
c) Clomiphen (1-p-(diaethylaminoaethoxy) phenyl-1,2-diphenyl-2-chloro-aethylen)
Von den 54 Patientinnen, die zu Gruppe I und Ia gehören und

Abb. 7 : Mittlerer cervikaler Score in Abhängigkeit von der Oestrogenausscheidung

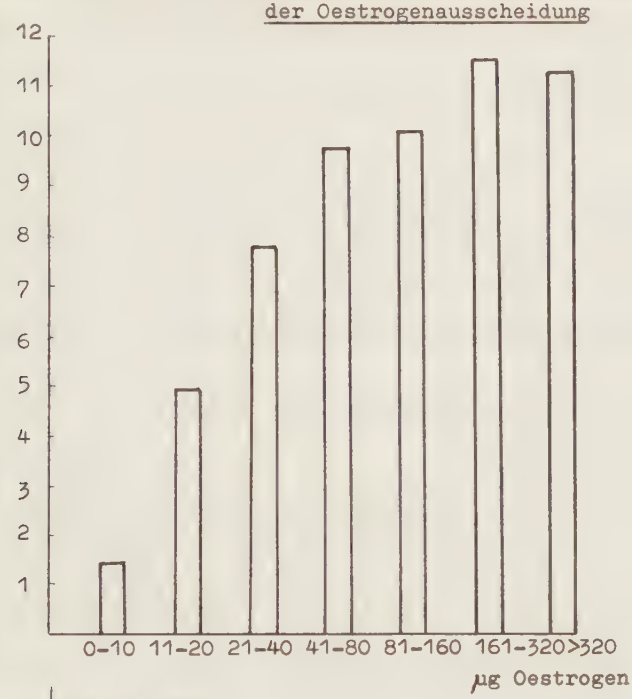
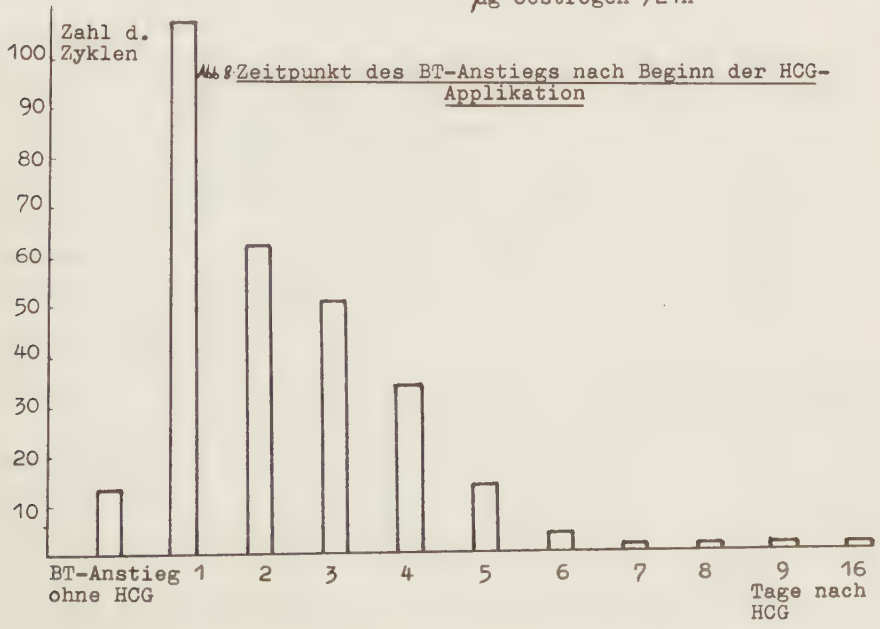


Abb. 8 Zeitpunkt des BT-Anstiegs nach Beginn der HCG-Applikation



mit einem oder mehreren oral wirksamen Ovulationsauslösern behandelt wurden, ovulierten 16. Es wurden drei Schwangerschaften beobachtet, während von den 93 Frauen, die mit Gonadotropinen behandelt worden sind, 73 ovulierten und 57 gravide wurden.
Von den 107 Patientinnen der Gruppe II, IIa und III wurden 79 vorbehandelt. In diesem Kollektiv gab es mit 58 ovulatorischen Patientinnen zwar eine relativ hohe Ovulationsrate (73,4%), dennoch war die Schwangerschaftsrate mit 3 Konzeptionen sehr niedrig. Nach Gonadotropinbehandlung wurden von 93 ovulatorischen Patientinnen immerhin 25 Schwangerschaften beobachtet.
In Tab. 19 wurde die Intensität, die Effizienz und die Schwangerschaftsrate der Vorbehandlung mit oralen Ovulationsauslösern verglichen.
In Gruppe I und Ia war die Effizienz mit 44,7 Behandlungen pro Schwangerschaft und einer Schwangerschaftsrate von 5,5% niedrig. Dagegen war die Konzeptionsrate mit der anschließenden Gonadotropinbehandlung von 61,3% erheblich höher.
Auch in Gruppe II, IIa und III war die Effizienz mit oralen Ovulationsauslösern mit 101,3 Behandlungen pro Schwangerschaft unzureichend. Die Konzeptionsrate betrug bei der Vorbehandlung 5,1%, bei der HMG/HCG-Behandlung dagegen 23,4%.

Daraus ist zu schließen, daß hypogonadotrope Patientinnen ausschließlich mit Gonadotropinen behandelt werden sollten. Bei normogonadotropen Frauen mit anovulatorischer Ovarialinsuffizienz kann eine Therapie mit Clomiphen oder Cyclofenil versucht werden. Bei Therapieversagern ist auch hier eine Gonadotropinbehandlung gerechtfertigt.

Ergebnisse der Vorbehandlung mit oral wirksamen Ovulationsauslösern

Gruppe I+Ia = erniedrigte Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung

Präparat	Zahl d. Pat.	Zahl d. ov.Pat.	Zahl d. Behandl.	Zahl d. Ovulat.	Zahl d. Schwang.
Epimestrol	5*	1	9	1	0
Cyclofenil	20*	1	29	1	0
Clomiphen	43*	14	96	29	3
Vorbehandlung	54	16	134	31	3
Gonadotropine	93	73	296	179	57

Gruppe II,IIa u.III = normale Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung

Präparat	Zahl d. Pat.	Zahl d. ov.Pat.	Zahl d. Behandl.	Zahl d. Ovulat.	Zahl d. Schwang.
Epimestrol	6*	1	12	4	0
Cyclofenil	46*	21	100	43	3
Clomiphen	65*	37	296	100	0
Vorbehandlung	79	58	304	147	3
Gonadotropine	107	93	299	216	25

* Einige Patientinnen wurden mit mehreren oral wirksamen Ovulationsauslösern behandelt.

Tab 19: Intensität, Effizienz und Schwangerschaftsrate

Gruppe I+Ia

Präparat	Intensität	Effizienz	Schwangerschaftsrate
Epimestrol	1,8	0	0
Cyclofenil	1,5	0	0
Clomiphen	2,2	32	7%
Vorbehandlung	2,5	44,7	5,5%
Gonadotropine	3,2	5,2	61,3%

Gruppe II,IIa u. III

Präparat	Intensität	Effizienz	Schwangerschaftsrate
Epimestrol	2,0	0	0
Cyclofenil	2,2	33,3	6,5%
Clomiphen	4,6	0	0
Vorbehandlung	3,8	101,3	5,1%
Gonadotropine	2,8	12,0	23,4%

Übersicht der Ergebnisse

Tab.20 zeigt das Ergebnis von 11 Jahren Gonadotropintherapie, in der 200 Patientinnen in 595 Zyklen behandelt wurden. In 25 Zyklen ließ sich keine Stimulation der Ovarien nachweisen. Nach Erhöhung der FSH-Dosis blieben nur drei Patientinnen in allen Behandlungen ohne Stimulation, so daß schließlich 197 Frauen in 570 Zyklen mit einer gesteigerten ovariellen Oestrogenproduktion antworteten. Bei 166 Patientinnen ließen sich in 395 Zyklen Ovulationen auslösen. Insgesamt waren 82 Schwangerschaften zu verzeichnen. Überstimulierungen II. und III. Grades traten bei 53 Frauen in 70 Behandlungen auf.

Intensität und Effizienz der Behandlung, Schwangerschaftsrate (Tab.21)

Die Intensität von 3,0 zeigt, daß jede Patientin im Durchschnitt drei Behandlungen erhielt. Die Effizienz von 7,2 bedeutet, daß für eine Schwangerschaft im Schnitt 7,2 HMG/HCG-Behandlungen nötig waren. 82 Schwangerschaften bei 200 Patientinnen entsprechen einer Schwangerschaftsrate von 41%.

Ovulationen nach HMG/HCG-Applikation

Die Diagnose der Ovulation beruhte auf indirekten Indikatoren der Gelbkörperfunktion, wie biphasischer BT-Kurve, gestagenem Funktionsbild im Vaginalepithel und dem Anstieg der postovulatorischen Progesterontiter oder der Pregnandiolausscheidung. Die Ovulationsrate betrug 83% aller Patientinnen.

Schwangerschaft nach HMG/HCG-Therapie (Tab.22)

68 Patientinnen im Alter von 21 bis 35 Jahren wurden nach Gonadotropinbehandlung gravide. Da manche Frauen mehrmals schwanger wurden, waren insgesamt 82 Konzeptionen zu verzeichnen. Die besten Ergebnisse erzielten Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe post partum: die 11 Frauen wurden 12 mal schwanger. Während 32 Patientinnen bereits im ersten Zyklus schwanger wurden, mußten 2 Frauen bis zu 12 Zyklen

Tab.20: Ergebnisse der Gonadotropinbehandlung

Reaktion	Zahl der Patientinnen			Zahl der Behandlungen			
	Gruppe I + Ia	Gruppe II+IIa	Gruppe III	Gruppe I + Ia	Gruppe II+IIa	Gruppe III	insge-samt
Keine Reaktion	1	2	-	15	9	1	25
Ovarielle Stimulation	92	89	16	268	243	44	555
Ovulationen	73	77	16	179	179	37	395
Schwangerschaften	45	22	1	57	24	1	82
Überstimulationen	28	24	1	37	32	1	70

Tab.21: Intensität, Effizienz und Schwangerschaftsrate

a) Intensität der Behandlung (Zahl d. Behandl./Pat.)	3,0
b) Effizienz der Behandlung (Zahl d. Behandl./Grav.)	7,2
c) Schwangerschaftsrate (% der Konzeptionen)	41,0

behandelt werden, bis sie gravide wurden. Auffallend häufig wurden unter der Gonadotropintherapie Mehrlingsschwangerschaften (14 Gemini, 4 Drillinge und 3 Fünflinge) festgestellt.

Überstimulierungen nach HMG/HCG-Behandlung

Entsprechend der Einteilung nach RABAU und Mitarb. (1967) sind die Patientinnen in Tab.11 zusammengestellt. Die klinischen und die Laborbefunde der Schweregrade V und VI (Ascites und Hydrothorax, bzw. Änderung des Blutvolumens, der Viskosität und der Gerinnungszeit) sind in diesem Patientengut bisher nur einmal festgestellt worden. Grad IV (Erbrechen bzw. Durchfall) wurde in zwei Fällen beobachtet. Überstimulierungen I. Grades (Oestrogene über 150 µg/24h) traten bei 85 Patientinnen in 137 Behandlungszyklen auf. Allerdings muß betont werden, daß nur etwa in der Hälfte der Fälle Oestrogenbestimmungen nach EECHAUTE und DEMEESTER durchgeführt wurden. Somit dürfte die Rate der Überstimulierungen I. Grades noch höher liegen. Eine Vergrößerung der Ovarien auf einen Durchmesser von 4 - 5 cm wurde bei 38 Zyklen festgestellt, über 5 cm große Ovarialzysten bei 32 Zyklen. Letztere Überstimulierungen waren auch mit allgemeinen Symptomen, wie Übelkeit und Völlegefühl, verbunden, bildeten sich jedoch ohne Behandlung innerhalb von wenigen Tagen spontan zurück.

Tab.22: Schwangerschaften nach HMG/HCG-Therapie

Pat.	Alter -Jh.	Diagnose	Dauer d. Am.-Jh.	Dauer d. KW-Jh.	Zahl d.HMG-Behandlung.	Ergebnisse
G.E.	23	Sek.Am.post part.	3	3	2	♂, lebt
D.F.	33	Sek.Am.,psychogen	4	7	1	♂♀, leben
E.H.	27	Sek.Am.post part.	4	4	4	♂♀, leben
R.J.	29	Sek.Am.b.StLS	9	5	2	♂♂♂♂♀, Part.prae-mat., 28. Woche
U.S.	28	Sek.Am.post part.	4	3	1	♀, lebt
M.W.	31	Sek.Am.,unbekannt	1	5	2	♀, lebt
A.K.	34	Sek.Am.post part.	3	3	3	♂♀, leben
U.S.	30	Sek.Am.post part.	6	2	2	♂, lebt
R.J.	30	Sek.Am.b.StLS+AGS	10	6	6	♂♀, leben
G.E.	25	Sek.Am.post part.	4	2	6	♂♀♀♀♀, Abort 21.Wo
A.D.	23	Prim.Am.,psychog.	-	2	2	♀, lebt
R.Z.	22	Sek.Am.,unbekannt	5	5	3	♀, lebt
J.K.	27	Sek.Am.b.StLS+AGS	4	6	1	♂, lebt
R.R.	26	Sek.Am. b. AGS	3	2	2	♀, lebt
U.B.	29	Sek.Am. b. AGS	5	5	1	Abort 8. Woche
M.W.	33	Sek.Am.,unbekannt	3	2	5	♂♂♀♂,♀ lebt
W.H.	35	Sek.Am.Hypophysekt.	6	10	2	Abort 12. Woche
G.E.	27	Sek.Am.post part.	5	2	7	♂, lebt
B.K.	28	Sek.Am.,unbekannt	10	4	1	♂, lebt
L.S.	29	Sek.Am.,unbekannt	10	3	3	♂♀,♀ lebt
E.W.	31	Sek.Am.,unbekannt	5	7	1	Abort 12. Woche
R.J.	31	Sek.Am. b. StLS	11	2	8	♂♀, leben
M.Wö.	21	Sek.Am.,unbekannt	6	1	2	♀, lebt
R.S.	28	Sek.Am.,unbekannt	12	2	5	♂, lebt
A.A.	31	Sek.Am. b. AGS	7	4	6	♀, lebt
U.B.	30	Sek.Am. b. AGS	6	6	6	Frühabort
A.B.	32	Sek.Am.b.StLS+AGS	14	9	6	♀, lebt
H.L.	27	Sek.Am.,unbekannt	5	5	2	♂,nach 12^h verst.
U.S.	28	Oligom.+anov.Zykl	-	3	1	♀, lebt
G.O.	29	Sek.Am. b. AGS	10	4	9	♂, lebt
G.S.	23	Sek.Am.,unbekannt	8	1	1	♂, lebt
V.R.	25	Sek.Am.,unbekannt	2	2	2	♂♀, leben
U.B.	31	Sek.Am., b.AGS	6	7	11	Tubargrav. re.
E.M.	29	Prim.Am, 1 Ovar	-	8	1	♂, lebt
K.B.	29	Sek.Am. nach OH	1	2	2	♀, lebt
U.K.	29	Sek.Am. b. AGS	1	1	1	♂, lebt

Tab.22 - Fortsetzung

Nr.	Pat	Alter -Jh.	Diagnose	Dauer d. Am.- Jh.	Dauer d. KW - Jh.	Zahl d. HMG-Behandlung.	Ergebnisse
37	J.F.	31	Sek.Am.,nach OH	2	2	2	♂, lebt
38	D.B.	29	Sek.Am.,psychogen	5	2	2	♂♀♀ , leben
39	I.D.	22	Sek.Am. b. StLS	3	3	1	♀ , lebt
40	M.S.	23	Oligom.+anov.Zykl	-	3	2	Abort
41	A.M.	34	Sek.Am.,unbekannt	8	5	4	partus praem 28. Woche ♂
42	G.A.	25	Sek.Am.,unbekannt	5	1	3	♂♂, leben
43	E.B.	31	Sek.Am.,unbekannt	13	4	1	partus praem 28.Wo 1Kind
44	I.D.	23	Sek.Am.post partum	3	4	1	♂, lebt
45	K.F.	28	Sek.Am.post part.	3	3	1	Fünflinge,ges
46	R.G.	32	Sek.Am.,unbekannt	1	1	3	♀ , lebt
47	R.G.	32	" "	2	2	7	♂, lebt
48	K.G.	21	Sek.Am.,unbekannt	1	1	1	
49	N.I.	23	Sek.Am.b.StLS+AGS	2	3	1	Abort
50	N.I.	23	" "	3	4	2	♀ , lebt
51	R.J.	28	Sek.Am.,unbekannt	2	5	1	♂, lebt
52	R.J.	29	" "	3	6	3	♀ , lebt
53	M.K.	21	Sek.Am.,unbekannt	2	1	1	Abort, 14. Wo
54	L.K.	34	Sek.Am.,psychogen	3	4	1	♀♀ , leben
55	H.L.	31	Sek.Am. b. StLS	9	4	6	
56	E.M.	21	Sek.Am.post part.	1	2	2	Abort, 20. Wo
57	M.M.	27	Sek.Am. nach OH	3	3	4	♂, lebt
58	I.N.	32	Sek.Am. nach OH	3	2	10	Abort, 11. Wo
59	I.N.	32	" "	3	2	12	Intrauteriner Fruchttod 38.
60	U.P.	29	Sek.Am. nach OH	7	6	1	♂, lebt
61	W.S.	27	Sek.Am.,psychogen	2	3	2	♂♂♀ , leben
62	G.S.	24	Sek.Am.,unbekannt	3	2	1	♀ , lebt
63	I.S.	25	Sek.Am.,unbekannt	2	2	2	♂♂, leben, ♂
64	S.L.	29	Sek.Am.,psychogen	1	2	1	♂♀ , leben
65	U.T.	30	Sek.Am.,psychogen	3	2	1	
66	E.G.	30	Sek.Am.post part.	2	2	1	♀ , lebt
67	H.A.	32	Anov.Zykl.StLS+AGS	-	5	1	♂, lebt
68	M.B.	26	Sek.Am. nach OH	2	2	5	♂♂, leben
69	K.D.	32	Sek.Am. b. AGS	3	8	1	Abort
70	E.F.	33	Sek.Am. b. AGS	7	1	1	♀ , lebt

Tab.22 - Fortsetzung

Pat.	Alter - Jh.	Diagnose	Dauer d. Am.- Jh.	Dauer d. KW - Jh.	Zahl d.HMG-Behandlung.	Ergebnisse
R.F.	29	Sek.Am. b. StLS	3	3	2	♂ , leben
B.F.	26	Sek.Am.,unbekannt	5	5	2	♀ , lebt
D.R.	28	Sek.Am. nach OH	2	10	2	♂ , lebt
C.H.	27	Anov. Zyklen	-	3	1	♂ , lebt
U.H.	27	Sek.Am.,unbekannt	5	7	1	Abort
U.H.	27	" "	5	7	4	Abort
M.H.	27	Sek.Am.,unbekannt	2	2	12	Abort
A.L.	31	Anov.Zykl. StLS	-	6	1	Drillinge Abort 21. Woche
E.N.	35	Anov. Zyklen	-	5	1	♂ , lebt
U.S.	30	Anov. Zyklen	-	3	4	♂ , lebt
U.S.	30	" "	-	3	5	Abort
M.T.	23	Cervikale Steril.	1	2	2	♀ , lebt

Diskussion

Auswahl der Patientinnen und Indikationsstellung

Als ideale Voraussetzungen für eine Gonadotropinbehandlung werden angesehen:

1. Die klinische Symptomatik einer sekundären Amenorrhoe,
2. die Pathogenese einer zentral hypophysären Störung ohne organischen Prozeß. Das gleiche gilt für hypophysektomierte Patientinnen. Dagegen kann bei Patientinnen mit unbehandeltem Hypophysenadenom eine Vergrößerung des Tumors auftreten (BETTENDORF, 1971; KAJTAR und TOMKIN, 1971; VARGA und WENNER, 1973). Dies wurde in neuester Zeit nochmals von BETTENDORF und Mitarb. (1976) hervorgehoben.
3. Niedrige Gonadotropin- und Oestrogenausscheidungen, wie GEMZELL schon 1965 forderte, sind auch heute noch ideale Voraussetzungen für eine Gonadotropinbehandlung, was BETTENDORF und Mitarb. 1976 ausführen. Bei normogonadotroper Ovarialinsuffizienz ist zunächst eine für die Behandlung ungeeignete primäre Ovarialhypoplasie oder eine frühzeitige Erschöpfung funktionstüchtigen Ovarialgewebes auszuschließen (STAEMMLER, 1964 a und b; TAUBERT und Mitarb. 1970; BETTENDORF und Mitarb. 1976).
4. Die Patientin sollte nicht älter als 35 Jahre sein.
5. Anamnestische Fertilität oder vom Andrologen diagnostizierte Normospermie des Ehemannes (BETTENDORF und Mitarb., 1976).
6. Ausschluß anderer die Fertilität beeinträchtigender Faktoren, wie z.B. gestörte Tubenfunktion (BETTENDORF und Mitarb., 1976) und Mißbildungen des Uterus.
7. Erfolglose Vorbehandlung mit oral wirksamen Ovulationsauslösern (Clomiphen, Cyclofenil, Epimestrol). So empfehlen NILLIUS sowie NETTER die Gonadotropinbehandlung erst nach Versagen der einfacheren Clomiphen-Therapie (BETTENDORF und Mitarb., 1976).

Ferner empfehlen INSLER und HAMMERSTEIN, durch Überprüfen der Spermienpenetrationsfähigkeit eine cervikale Sterilität

auszuschließen (BETTENDORF und Mitarb., 1976). Da unsere Ergebnisse bei Patientinnen mit cervikaler Sterilität sehr unbefriedigend sind, schließen wir uns dieser Meinung an. INSLER schlägt vor, bei Patientinnen mit primärer Amenorrhoe Chromosomenstudien oder zumindest Sexchromatinbestimmungen durchzuführen (BETTENDORF und Mitarb., 1976). Weiterhin empfehlen u.a. BRECKWOLDT und NILLIUS eine Prolaktinbestimmung, um im Falle der Hyperprolaktinämie das Medikament Bromergocryptin einzusetzen (BETTENDORF und Mitarb., 1976). Von einigen Autoren wird die Kombination von Clomiphen, welches bekanntlich über eine Stimulation von LH-RH die Gonadotropinausschüttung anregt (YAOI und BETTENDORF, 1971), mit Choriongonadotropin (HCG) propagiert (KISTNER, 1966; RABAU und Mitarb., 1967; TAUBERT, 1969).
Die Verwendung von LH-RH zur Behandlung der Ovarialinsuffizienz hat nach den Ergebnissen von LEHMANN und Mitarb.(1973) und BRECKWOLDT und Mitarb.(1974) bisher keine befriedigenden Ergebnisse gebracht.
Die von INSLER und Mitarb. (1968) vorgeschlagene und 1973 von der WHO übernommene Einteilung der Patientinnen in hypogonadotrop (Gruppe I) und normogonadotrop (Gruppe II) hat folgende Vorteile:

1. Durch ungefähre Voraussage der erhöhten FSH-Empfindlichkeit der normogonadotropen Patientinnen lassen sich die tägliche FSH-Dosis und die Behandlungsdauer in dieser Gruppe reduzieren (siehe Tab.6). Zu diesem Schluß kommen auch KATZ, LUNENFELD und INSLER (1973).
2. Diese Klassifizierung gibt Hinweise auf die zu erwartende Schwangerschaftsrate, die in unseren Ergebnissen mit 61,3% in Gruppe I und Ia beträchtlich höher liegt als die von Gruppe II und IIa mit 26,3%. Voraussetzung für diese Ergebnisse ist natürlich eine gleichbleibende Intensität der Behandlung. KATZ, LUNENFELD und INSLER (1973) fanden in Gruppe I eine Schwangerschaftsrate von 68% und in Gruppe II von 33%. Neuere Ergebnisse von INSLER führen 84,9% und 23,4% an (BETTENDORF und Mitarb., 1976).
3. Diese Einteilung der Patientinnen ermöglicht eine selektive Therapie: Frauen der Gruppe I mit mangelhafter Gonadotropin-

produktion bedürfen unbedingt einer Substitution mit HMG/HCG. Möglicherweise könnte hier die HMG-Behandlung mit LH-RH kombiniert werden (LEHMANN und Mitarb., 1973). Patientinnen der Gruppe II mit normaler Gonadotropinausscheidung können(in niedriger Dosierung) mit Gonadotropinen behandelt werden. Vorher sollte nach Meinung von BRECKWOLDT, INSLER und HAMMERSTEIN allerdings eine Clomiphenbehandlung versucht werden (BETTENDORF und Mitarb., 1976). Bei über 70% der Patientinnen lassen sich mit Clomiphen bzw. Cyclofenil Ovulationen auslösen (BETTENDORF und Mitarb., 1968; SCHMIDT-ELMENDORFF, 1970; KÄMMERLING, 1973).
Patientinnen mit StLS reagieren besonders empfindlich auf Gonadotropinbehandlung (BETTENDORF, 1969; HAMMERSTEIN in BETTENDORF und Mitarb. 1976) und auch auf Clomiphen (HAMMERSTEIN, 1967). Sie sollten daher unter sorgfältiger Überwachung mit niedrigen Clomiphendosen behandelt werden.

Art und Durchführung der Therapie

Während früher feste Behandlungsschemata mit konstanten täglichen Dosen vorgeschlagen wurden, wird heute fast ausschließlich von BRECKWOLDT, INSLER, NETTER, NILLIUS, TAYMOR und HAMMERSTEIN ein individuell angepaßtes Behandlungsschema bevorzugt (BETTENDORF et al., 1976).
BRECKWOLDT beginnt mit 150 i.E. FSH pro Tag und verdoppelt ggf. nach einer Kontrolluntersuchung am 4. oder 5. Tag die Dosis. Danach erfolgt tägliche Kontrolle von Cervixfaktoren, Ovarialgröße und Gesamtoestrogenen im Harn. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Tage. Falls keine Reaktion objektivierbar ist, erfolgt ein Absetzen der Behandlung, die Auslösung einer Abbruchblutung und ein erneuter Behandlungsversuch.
INSLER behandelt solange mit HMG, bis Oestrogenwerte von 75 - 150 µg/24h als Zeichen einer adäquaten Follikelreifung gemessen werden, die dann die HCG-Applikation zur Ovulationsauslösung erforderlich macht. Untersuchungen erfolgen jeden

2. Tag, während der periovulatorischen Phase täglich und mindestens einmal postovulatorisch.
MILIUS injiziert täglich 150 i.E. FSH (nur bei Verdacht auf erhöhte Ansprechbarkeit der Ovarien 75 i.E.). Die Cervixfaktoren und die Ovarialgröße werden alle 2 - 3 Tage kontrolliert. Wenn die Oestrogenwerte nach 5-tägiger Behandlung keinen signifikanten Anstieg zeigen, erhöht er die Dosis um eine Ampulle pro Tag. Im Falle der fehlenden Reaktion wendet er diese Dosiserhöhung alle 6 Tage an, bis Oestrogenwerte von 300 - 600 pg/ml Serum gemessen werden. Dann erfolgt die HCG-Applikation von 6000 bis 8000 i.E. zur eigentlichen Ovulationsauslösung.
TAYMOR empfiehlt eine tägliche FSH-Dosis von 150 i.E.. Falls am 6. Tag keine Farnkrautbildung vorliegt, steigert er die Dosis um 75 i.E. für zwei weitere Tage. Liegt danach wieder keine Farnkrautbildung vor, injiziert er täglich 300 i.E. FSH. Wenn die Gesamtoestrogene am letzten Tag der HMG-Gabe zwischen 75 und 200 µg/24h liegen, verabreicht er am nächsten Tag HCG in einer Dosis von 8000 i.E. als Einzelinjektion.
HAMMERSTEIN erhöht seine tägliche HMG-Dosis von 75 i.E. um weitere 75 Einheiten, falls spätestens am 7. Tag keine ovarielle Reaktion vorliegt. Im Falle fehlender Reaktion erhöht er je nach Lage alle 3 - 5 Tage um 1 - 2 Ampullen. Nach Anstieg der Oestrogenwerte auf 50 - 100 µg/24h erfolgen in zweitägigen Abständen eine bis höchstens fünf Injektionen HCG zu 5000 bis 10000 i.E.. Kontrolluntersuchungen werden alle 2 - 3 Tage vorgenommen, bei ansteigenden Oestrogenwerten jeden Tag.
Somit sprechen sich alle Teilnehmer des von BETTENDORF 1976 abgehaltenen Symposium für das individuelle Behandlungsschema aus, machen also Dosis und Dauer der Therapie von der jeweiligen Reaktion der Patientin abhängig und bestimmen sie in jedem Zyklus (auch derselben Patientin) neu.

Überwachung der Behandlung

Alle Autoren empfehlen eine fortlaufende Palpationskontrolle unter HMG/HCG-Therapie. Ebenso unbestritten sind Oestrogenbestimmungen in Plasma oder Urin (BETTENDORF und Mitarb., 1976). Als Hilfsmaßnahmen werden die Cervixfaktoren sowie die Erstellung der Basaltemperaturkurve genannt. HAMMERSTEIN hält außerdem die Überwachung der Gelbkörperphase durch Progesteronbestimmungen für wünschenswert (BETTENDORF und Mitarb., 1976).
Während des normalen mensuellen Zyklus finden sich mit der Methode von BROWN und Mitarb. (1955, 1957) mittlere Spitzenwerte von 6 µg Oestradiol, 13 µg Oestron und 19 µg Oestriol, entsprechend einer Gesamtoestrogenausscheidung von 38 µg/24h (LORAINE und BELL,1963). Nach der Methode von EECHAUTE und DEMEESTER (1965) fanden wir zum Ovulationstermin in 4 Zyklen eine Gesamtoestrogenausscheidung von 60 - 110 µg/24h. Nach LUNENFELD (1968) betrug die mittlere Oestrogenausscheidung in einem Kollektiv von Frauen, die ohne Überstimulierungserscheinungen konzipierten 166 µg/24h.
Einige Autoren empfehlen, die HMG-Behandlung nur solange durchzuführen, bis eine der physiologischen praeovulatorischen Phase entsprechende Oestrogenausscheidung vorgefunden wird (DAUME und KAISER, 1965; TOWNSEND und Mitarb., 1966; GEMZELL, 1970). Zwar nehmen dadurch die Überstimulierungen ab, gleichzeitig aber auch die Zahl der Schwangerschaften. In unserem Patientenkollektiv waren 21 Konzeptionen mit einer praeovulatorischen Oestrogenausscheidung unter 100 µg/24h zu verzeichnen gegenüber 36 mit höherer Ausscheidung. GEMZELL (1970) konnte zeigen, daß die Schwangerschaftsrate bei sorgfältiger Überwachung der praeovulatorischen Oestrogenausscheidung (78 $\mp$ 9 µg/24h) auf 24% abfiel. Ähnliche Ergebnisse fanden LUNENFELD (1969) und ELLIS und Mitarb. (1975). Während ersterer bei 50% überstimulierter Zyklen eine Schwangerschaft auslösen konnte gegenüber 33% Schwangerschaften in nicht stimulierten Zyklen, fand letzterer 33% (mit Überstimulation) bzw. 12% Schwangerschaften (Zyklen ohne Überstimulation). Auch

TAYMOR und Mitarb. (1966 b) erzielten durch leichte Überstimulierung der Ovarien eine höhere Schwangerschaftsrate.

Mehrlingsschwangerschaften, die als Folge einer unphysiologisch hohen Stimulation der Ovarien betrachtet werden, lassen sich nach Ansicht von DAUME (1970) durch intensive Überwachung der praeovulatorischen Oestrogenausscheidung in ihrer Zahl verringern. Dieses wurde von GEMZELL (1970) bestätigt. Bei einer Oestrogenausscheidung von ungefähr 70 µg/24h ergaben sich nur noch 5% Mehrlingsschwangerschaften. Dazu parallel lief allerdings eine Abnahme der Schwangerschaftsrate. Ohne Oestrogenüberwachung wurden bei 29% der Konzeptionen Mehrlinge beobachtet (GEMZELL, 1970). Auch ELLIS und Mitarbeiter (1975) fanden in überstimulierten Zyklen mit erhöhter Oestrogenausscheidung häufiger Mehrlingsschwangerschaften. Obwohl auch wir mit 9 Mehrlingen in den 37 überstimulierten Zyklen der Gruppe I und Ia eine überdurchschnittliche Rate an Mehrlingsschwangerschaften gefunden haben, ist nach unseren Untersuchungen eine erhöhte praeovulatorische Oestrogenausscheidung noch kein zuverlässiger Hinweis auf eine Mehrlingsschwangerschaft.
Ähnliche Beobachtungen wurden von GEMZELL und ROSS (1966), GEMZELL (1967 a) und TAYMOR und Mitarb. (1967) gemacht. Zwar fand Gemzell (1967 a) eine etwas niedrigere mittlere Oestrogenausscheidung bei Frauen mit Einlingen, konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Gruppe der Frauen mit Mehrlingen feststellen. Allerdings fand sich dieser Unterschied in der Oestrogenausscheidung von Frauen mit Ein- und Zwillingen einerseits und Drillingen andererseits.
Bei einer von LIGGINS und IBBERTSON (1966) beschriebenen Fünflingsschwangerschaft ließ eine praeovulatorische Oestrogenausscheidung von 150 µg/24h nicht auf eine bevorstehende Polyovulation schließen. Umgekehrt fanden SCHMIDT-ELMENDORFF und KAISER (1967) bei einer Patientin mit stark erhöhter praeovulatorischer Oestrogenausscheidung von 840 µg/24h, verbunden mit einer Ovarialzyste, nur eine Einlingsschwangerschaft. Diese Diskrepanz ist mit dem Heranreifen

und der Ruptur mehrerer Follikel zu erklären, wobei es nur zu einer Konzeption kam. Die Beobachtung findet eine Bestätigung durch BETTENDORF (1969) und SCHMIDT-KIRCHNDORFF (1972), die anläßlich einer Sectio eines Einlinges bis zu 7 Corpora lutea fanden.
TAYMOR und Mitarb. (1967) beobachteten bei Patientinnen, die ein Überstimulierungssyndrom mit Ovarialzysten und Aszites entwickelt hatten, praeovulatorisch eine durchschnittliche Erhöhung der Oestrogenausscheidung auf 632 ∓ 208 µg/24h. Nach den Ergebnissen von CROOKE, SUTARIA und BERTRAND (1973) und einer unveröffentlichten Weiterentwicklung von BERTRAND ist bei einem Wert von 100 µg Gesamtoestrogen/24h am Tage der HCG-Gabe die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften auf 1 abgesunken. Ovulationen wurden bei 90% der Patientinnen erreicht, Überstimulationen wurden nicht mehr registriert. Ob dadurch die Schwangerschaftsrate abgesunken ist, läßt sich nicht in Erfahrung bringen.

Besprechung der klinischen Ergebnisse

Unser Patientengut stellt für die Sterilitätsbehandlung eine negative Auslese dar, weil 133 der 200 Patientinnen mit oral wirksamen Ovulationsauslösern mit geringem Erfolg (=Schwangerschaft) vorbehandelt worden sind. Neben unbekannten Sterilitätsursachen wie z.B. Tubenpassagestörungen, machten andere Störungen die Gonadotropinbehandlung von vornherein wenig erfolgversprechend. 4 Patientinnen hatten entweder eine Uterusmissbildung, eine primäre Ovarialhypoplasie, Verdacht auf Klimakterium praecox oder primäre Amenorrhoe bei olfactoovarieller Dysplasie. Dagegen konzipierte eine Patientin mit einseitig rudimentärer Gonade und primärer Amenorrhoe bereits im ersten Behandlungszyklus. TAUBERT und Mitarb. berichteten 1970 über 5 Patientinnen mit hypoplastischen Ovarien. Obwohl in 4 Fällen Primordialfollikel vorhanden waren, ließ sich nur bei einer Patientin eine ovarielle Stimulierung hervorrufen.
In dieser Untersuchung führte die HMG/HCG-Behandlung bei allen Frauen, bis auf drei Ausnahmen, zu einer ovariellen Stimulierung. 83% der Patientinnen wiesen ein- oder mehrmals die Zeichen einer Ovulation auf. 68 Frauen wurden

schwanger, 14 Frauen sogar wiederholt, so daß insgesamt 82 Konzeptionen zu verzeichnen sind. 11,7% der Behandlungen waren mit leichten bis mittleren Überstimulationen verbunden (Grad II - IV), die aber in keinem Fall eine Behandlung erforderlich machten. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit denen anderer Autoren ist zu bedenken, daß unterschiedliche Auswahl der Patientinnen, Wahl des Therapieschemas, Dosierung und nicht zuletzt unterschiedliche Erfahrung der Untersucher bei der Durchführung der HMG/HCG-Therapie Diskrepanzen in den Ergebnissen erklären könnten.

Wichtig für das Ergebnis der Behandlung ist die Intensität der Therapie. Letztere liegt bei uns bei 3,0, das heißt, die Patientinnen werden im Durchschnitt dreimal behandelt. Eine ähnlich intensive Behandlung findet sich bei zahlreichen anderen Autoren (van de WIELE und TURKSOY, 1965 a und b; ROSEMBERG, 1966; PASETTO und MONTANINO, 1967; FERIN und RENAER, 1968; GEMZELL, 1968; KASE und Mitarb., 1968; BETTENDORF, 1969; LUNENFELD und Mitarb., 1969; BROSENS und RENAER, 1970; INSLER und Mitarb., 1970; NEALE und BETTENDORF, 1970; SALOMON-BERNARD und Mitarb., 1970; Mc GARRIGLE und Mitarb., 1974; ELLIS und Mitarb. 1975).
Die Effizienz (Zahl der Behandlungen/Schwangerschaft) ist bei den einzelnen Untersuchergruppen sehr unterschiedlich: (LUNENFELD, 1969 : 3,0; KASE und Mitarb. sowie SALOMON-BERNARD und Mitarb., 1969 bzw. 1970 : 2,7 - 2,8; FERIN und Mitarb., 1968 : 4,1; van de WIELE und TURKSOY, 1965 : 4,4; ROSEMBERG, 1966 : 4,9; BETTENDORF, 1969 : 5,8; Mc GARRIGLE, 1974 : 5,2; NEALE und BETTENDORF, 1970 : 5,8 - 6,5; ELLIS und Mitarb., 1975 : 7,5; BUTLER, 1972 : 10,2; GITSCH und Mitarb., 1969 : 27).
Die Effizienz der vorliegenden Studie betrug aufgrund der negativen Selektion der Patientinnen 7,2. Neben Intensität und Effizienz der Behandlung interessiert die Schwangerschaftsrate. Es wurden von den Autoren folgende Ergebnisse erzielt:
GITSCH und Mitarb.: 3,9% (1969) ; TSCHERNE, 1965 : 22,2%; PALMER und Mitarb., 1969 : 27%; DAUME und KAISER, 1965 : 30%; BETTENDORF, 1969 : 34%; ROSEMBERG, 1966 : 36,8%; van de WIELE und TURKSOY, 1969 : 40%; Mc GARRIGLE und Mitarb., 1974 : 45%;

ELLIS und Mitarb., 1975 : 48%; BRECKWOLDT, 1976 : 50%; INSLER, 1976 : 50%; TAYMOR, 1976 : 55%; FERIN und Mitarb., 1968 : 56%; KASE und Mitarb., 1968 : 60%; LUNENFELD und Mitarb., 1969 : 60%; BROSENS und RENAER, 1970 : 62,5%; PASETTO und MONTANINO, 1967 : 68%; NETTER, 1976 : 80%;
Repräsentativ ist das Ergebnis einer Sammelstatistik, initiiert von WHO International Reference Centre for Fertility Promoting Agents at the Chaim Sheba Medical Centre, Tel Hashomer, Israel. Danach wurden insgesamt 2803 Patientinnen in 6859 Zyklen behandelt. Mit 1022 Schwangerschaften wird eine durchschnittliche Schwangerschaftsrate von 36% erreicht, eine Intensität von 2,5 und eine Effizienz von 6,7. Somit ist die Schwangerschaftsrate der vorliegenden Untersuchung mit 41% unter Berücksichtigung der negativen Auswahl als relativ hoch zu betrachten.

Nebenerscheinungen

Die unerwünschten Nebenerscheinungen der Gonadotropintherapie, das Überstimulierungssyndrom und Mehrlingsschwangerschaften, sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden. So fand BETTENDORF (1969) bei 40% der Behandlungszyklen leichte Überstimulierungserscheinungen. Ovarvergrößerungen über 5 cm Durchmesser wurden dagegen nur bei 16% gefunden. ELLIS und Mitarb. (1975) beobachteten nur bei etwa 6% der Behandlungszyklen Überstimulierungen (16 leichtere und 2 schwere). Nach seiner Meinung ist diese niedrige Überstimulierungsrate der Erkenntnis zu verdanken, daß in Zyklen mit einem Gesamtoestrogen am 6. Behandlungstag von über 150 µg/24h kein HCG mehr gegeben wurde. Dennoch liegt die Schwangerschaftsrate seiner Untersuchung mit 48% überdurchschnittlich hoch. Dagegen blieb die Prozentzahl der Mehrlingsschwangerschaften mit 31,6 nicht unter der vieler anderer Ergebnisse.

PASETTO und MONTANINO (1964 a und b) berichteten als erste über Komplikationen, die sich aus der Bildung großer Ovarialzysten ergaben. Etwa 30 Tage nach Ovulationsauslösung rupturierten diese Zysten und verursachten schwerwiegende

klinische Symptome. In den USA beobachteten NEUWIRTH und Mitarb. (1965) und van de WIELE und TURKSOY (1965 a und b) ebenfalls schwere Nebenerscheinungen. Bei 6 von 35 Patientinnen, die sich einer HMG/HCG-Behandlung unterzogen hatten, wurden außer Ovarialzysten unterschiedlicher Größe, Schmerzen im Unterbauch, Blähungen, Nausea und Brechreiz registriert. 5 Frauen zeigten eine deutliche Vorwölbung des Leibes. Einmal wurden Aszites und einmal ein akutes MEIGS-Syndrom diagnostiziert. Es sind in der Literatur auch Fälle schwerster Überstimulierungserscheinungen mit Veränderung des Blutvolumens, der Viskosität und der Koagulation beschrieben worden, die bei einer Patientin wegen schwerer Thrombose eine Beinamputation notwendig machten oder die in einem anderen Fall zum Tod der Patientin führten (MOZES und Mitarb., 1965).

Überstimulierungen I. und II. Grades (siehe Tab.4) sind relativ häufig zu beobachten, bedürfen aber keiner Behandlung. Patientinnen mit Reaktionen Grad III und IV sind deshalb sorgfältig zu beobachten, da diese zu schweren Nebenerscheinungen von Grad V und VI übergehen können. Die sehr seltenen Überstimulierungen V. und VI. Grades bedürfen sofortiger stationärer Aufnahme. Wichtig ist bei diesen Patientinnen die Überwachung des Elektrolythaushaltes und des Blutvolumens. Falls notwendig, sind Plasma bzw. Elektrolyte zuzuführen. Aszites und Pleuraerguß werden durch Punktion abgelassen. Eine Antikoagulantienbehandlung ist nur in schwersten Fällen mit nachweisbarer Gerinnungsstörung indiziert. Die klinischen Symptome einer Überstimulierung zeigen sich meist eine Woche nach der Ovulation. Patientinnen, die mit solchen Überstimulierungserscheinungen sofort optimal behandelt werden, können die Klinik in der Regel nach 2 Wochen wieder verlassen. Punktion oder sogar operative Entfernung der Ovarialzysten sind nicht erforderlich, weil sich diese postmenstruell sofort und während einer Gravidität innerhalb 2 - 4 Wochen zurückbilden. LUNENFELD und Mitarb. (1969) beobachteten bei 264 Behandlungszyklen an 133 Patientinnen 43 Fälle von Überstimulierungen, in der Mehrzahl I. und II. Grades. Bei 10

Zyklen fanden sich Symptome III. und IV. Grades und nur 6 Patientinnen wiesen schwere Nebenerscheinungen (V und VI) auf. In unseren Ergebnissen wurden in 38 Zyklen eine Vergrößerung der Ovarien auf einen Durchmesser von 4 - 5 cm festgestellt, über 5 cm große Ovarien in 32 Zyklen. Unsere statistischen Analysen erbrachten keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der FSH-Dosis und der Häufigkeit und dem Schweregrad der ovariellen Überstimulierungen.

Was die Mehrlingsschwangerschaften angeht, so wurde in der bereits erwähnten Studie der WHO von 465 Einlings- und 212 Mehrlingsschwangerschaften berichtet (bei 222 Aborten, 39 Totgeburten und 122 noch schwangeren Frauen). Das entspricht einer Mehrlingsrate von 31,3%. Während BETTENDORF (1969), LUNENFELD und Mitarb. (1969) und wir mit dem individuellen Behandlungsschema eine Mehrlingsschwangerschaftsrate von 23 - 37% fanden, berichtete GEMZELL (1970) über Mehrlinge in 50% der Fälle mit dem von ihm bevorzugten festen Behandlungsschema (konstant tägliche Dosis von 10 mg HP-FSH über 8 - 10 Tage, 24 - 48 Stunden später werden 1 - 4 Tage lang 3000 - 5000 i.E. HCG verabreicht). Mehrlingsschwangerschaften sind als Zeichen ovarieller Überstimulierung zu werten. Die exogenen Gonadotropine führen zu ovarieller Stimulation mit Follikelreifung ohne Kontrolle durch die körpereigenen Rückkoppelungsmechanismen. So ist die gleichzeitige Reifung und Ruptur mehrerer Follikel möglich.
Unsere Ergebnisse zeigen, daß Frauen mit Mehrlingen eine signifikant höhere FSH-Dosis erhielten als Frauen mit Einlingen. LUNENFELD und Mitarb. (1969) dagegen fanden keine Korrelation zwischen Höhe der FSH-Dosis sowie Dauer der Behandlung und Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften. Dagegen fanden BROWN 1969 und ELLIS und Mitarb. 1975 bei Mehrlingsschwangerschaften eine höhere HCG-Dosis, was wir wiederum nicht bestätigen können. Eine andere Komplikation der HMG/HCG-Behandlung ist die relativ hohe Abortrate. GEMZELL (1967 a und b) spricht von 25%, INSLER und Mitarb. von 29%. Allerdings wird auch nach Ovulationsauslösung mit Clomiphen eine Fehlgeburtsrate von 25% beobachtet (GREENBLATT, 1966; KÄMMERLING, 1973).

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 200 Patientinnen in 595 Behandlungen 21mal ein Abort festgestellt. Bei 82 Schwangerschaften entspricht das einer Abortrate von 25,6%. In der Studie der WHO wurden 222 Aborte und 39 Totgeburten bei 1022 Schwangerschaften registriert.
Nachzutragen bleiben die neuesten Ergebnisse aus BETTENDORFS Symposium über die Gonadotropintherapie (1976):

Zum besseren Verständnis sei die neuere Terminologie des Überstimulierungssyndromes von INSLER angeführt:
Grad I ist charakterisiert durch exzessive Steroidbildung und durch Ovarialvergrößerung. Abdominelle Symptome sind möglich. Grad II (milde Überstimulierungen) beinhaltet Ovarialzysten, abdominelle Schmerzen und Spannungen, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe. Stationäre Beobachtung ist empfohlen, da Grad II in Grad III (schwere Überstimulierung) übergehen kann. Hierzu gehören Aszites und manchmal Hydrothorax, evt. Hämokonzentration und gesteigerte Plättchenadhäsivität.

INSLER beziffert die milden Überstimulationen mit 3,2 - 6% und die schweren mit 0,5 - 1,8%. Seiner Meinung nach sind diese günstigen Zahlen durch genaue Oestrogenmessungen zu erreichen. Wenn die Urin-Oestrogene 150 µg/24h überschreiten, verschiebt er die HCG-Gabe um einen Tag. Erst wenn am nächsten Tag kein weiterer Anstieg zu verzeichnen ist und der Wert unter 200 µg/24h liegt, wird HCG appliziert. In seinem Patientenkollektiv notierte er eine Mehrlingsschwangerschaftsrate von 22,9% und eine Abortrate von 26%. In der Analyse der Entbindungsart fand er eine hohe Rate an Eingriffen (Steißlagen, Zangen- und Vakuumextraktionen, sowie Schnittentbindungen). Was die Geschlechtsverteilung angeht, so zitiert INSLER das Ergebnis einer Analyse von 78 Schwangerschaften (HACK und Mitarb., 1970) mit einem Verhältnis von 0,88 bei Einlingen und 0,43 bei Mehrlingen zugunsten der Mädchen.

BRECKWOLDT berichtet von einer Abort- und Frühgeburtenfrequenz von 25%.

NETTER empfiehlt zur Vermeidung des Überstimulierungssyndroms tägliche Gewichtskontrolle und häufige Untersuchungen. Ferner verabreicht er kein HCG bei Urinoestrogenen über

120 µg/24h. Er notierte bei 68 Schwangerschaften 10 Fehlgeburten, 38 Einlinge, 12 Zwillinge, 4 Drillinge, 1 Vierling und dreimal fehlende Informationen. Er fand eine Geschlechterverteilung von nahezu 1.

NILLIUS verzeichnete durch tägliche Oestrogenbestimmungen nur 17% Mehrlingsschwangerschaften und 0,5% schwere Überstimulierungen. Bei Oestrogenwerten über 1000 pg/ml Plasma verzichtete er auf HCG-Gabe. Durch Gonadotropine ausgelöste Schwangerschaften haben seiner Meinung nach den gleichen Verlauf wie normale Schwangerschaften, wenn man von der durch die hohe Mehrlingsrate beeinflußten erhöhten Abortrate einmal absieht.

TAYMOR erwähnt eine Ovarialvergrößerung über 7 cm in 12% der Zyklen. Schwere Überstimulierungen kamen nicht vor. Die Mehrlingsrate von 30% und die Abortrate von 18% sind durchschnittlich.

HAMMERSTEIN berichtet von 20 Frauen mit HMG/HCG-Behandlung von denen 5 Patientinnen überstimuliert wurden. Zweimal war eine längerfristige stationäre Behandlung erforderlich.

Dauer der Therapie

BRECKWOLDT hält 10 - 12 Behandlungszyklen für unbedenklich. TAYMOR und NETTER sehen keine physiologische Grenze in der Behandlungszahl, ähnlich wie INSLER, der allerdings für Gruppe II einen Monat Pause zwischen den Behandlungen fordert. Auch HAMMERSTEIN will keine Begrenzung angeben, hält aber 4 - 5 Zyklen mit Gonadotropinbehandlung für ausreichend. NILLIUS sucht nach 3 - 4 erfolglosen Behandlungszyklen erst nach weiteren Ursachen der Infertilität, bevor er weiterbehandelt. Wir sind ebenfalls der Meinung, die Behandlung solange fortzusetzen, wie eine Schwangerschaft erwünscht wird. Im 5.- 12. Behandlungszyklus hatten wir immerhin 17 Konzeptionen zu verzeichnen. Eine Patientin wurde sogar 24mal behandelt, ohne daß sie unerwünschte Nebenerscheinungen zeigte.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Behandlung steriler Frauen, denen aufgrund von Störungen der hypophysär-ovariellen Regulation menschliches Menopausengonadotropin (HMG) und Choriongonadotropin (HCG) verabreicht wurde.

Die ovulationsauslösende Behandlung mit HMG/HCG führte bei 200 Patientinnen in 595 Zyklen zu 82 Schwangerschaften. 166 Frauen zeigten in 395 Zyklen die indirekten zeichen der Ovulation. Unter den 82 Schwangerschaften wurden 14 Zwillinge, 4 Drillinge und 3 Fünflinge registriert. In 70 Behandlungen wiesen 53 Frauen Überstimulierungserscheinungen II. und III. Grades auf. Die Ovarialzysten bildeten sich nach 2 - 4 Wochen spontan zurück.

Als günstige Voraussetzungen einer HMG/HCG-Behandlung werden gewertet: eine durch hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz bedingte Amenorrhoe, Ehemänner mit Normospermie und ein Alter der Patientin unter 35 Jahren.

In dieser Untersuchung wurde das Behandlungsschema individuell angepaßt, d.h. in jedem Therapiezyklus wird die tägliche Gonadotropindosis und die Dauer der Behandlung von der ovariellen Reaktion abhängig gemacht. Dadurch wird berücksichtigt, daß sowohl signifikante Unterschiede in der FSH-Empfindlichkeit zwischen den einzelnen Patientengruppen bestehen, als auch in mehreren Behandlungszyklen ein und derselben Patientin Schwankungen von erheblichem Ausmaß auftreten können. Die Standardabweichung, die aus 220 Zyklen errechnet wurde, beträgt nämlich 578 i.E. FSH bei einem Mittelwert von 1830 i.E. FSH. Darüber hinaus war bei 39 Patientinnen, die über fünf und mehr Zyklen mit HMG/HCG behandelt wurden, im Verlauf der Therapie eine signifikante leichte Abnahme der FSH-Empfindlichkeit festzustellen.
Da durch exogene Gonadotropinzufuhr die körpereigenen Rückkoppelungsmechanismen gestört werden, ist mit dem Heranreifen mehrerer Follikel, mit Polyovulationen und der Gefahr von Mehrlingsschwangerschaften sowie mit ovariellen Über-

stimulierungen zu rechnen. Zwar war das Auftreten von Ovarialzysten nicht an die Höhe der FSH-Dosis gebunden, doch zeigte sich bei Mehrlingsschwangerschaften eine signifikant höhere FSH-Dosis als bei Einlingsgraviditäten.

Weiterhin wurde untersucht, mit welchen Überwachungsmethoden sich die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften und das Ausmaß der ovariellen Überstimulierungen reduzieren läßt. Neben regelmäßiger bimanueller Palpation bewährte sich die fortlaufende Bestimmung der Gesamtoestrogenausscheidung im 24-Stunden-Harn. Mit Hilfe des Oestrogentiters läßt sich die individuell verschiedene ovarielle Ansprechbarkeit prüfen und der optimale Zeitpunkt der eigentlichen Ovulationsauslösung bestimmen.

Patientinnen, die unter HMG/HCG-Behandlung ovulierten, hatten praeovulatorisch eine signifikant höhere Oestrogenausscheidung als anovulatorisch verbliebene Patientinnen.

Ovulatorische Frauen mit Überstimulierungserscheinungen unterscheiden sich von denen, die ohne Überstimulierung ovulierten, durch einen praeovulatorisch signifikant höheren Oestrogenspiegel.

Hierdurch lassen sich somit die Zahl der wegen Überdosierung anovulatorischen Zyklen, sowie die der ovariellen Überstimulierungen schweren Grades reduzieren.

56% aller Ovulationen gingen mit einem annähernd physiologischen Oestrogentiter zusammen, während immerhin 40,5 % aller Konzeptionen bei unphysiologisch hoher Oestrogenausscheidung ($>$100 µg/24h) beobachtet wurden.

Aus der Höhe des prae- und postovulatorischen Oestrogenausscheidungswertes läßt sich keine sichere Voraussage darüber machen, ob eine Mehr- oder Einlingsschwangerschaft vorliegt, weil sich unter HMG/HCG-Behandlung hormonaktive Follikel- bzw. Luteinzysten bilden können.

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. L. Beck danke ich für die Gewährung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Schmidt-Elmendorff sowohl für die Überlassung des Themas als auch für die fördernde Kritik.

Literaturverzeichnis

Bergmann, P., Wahlen, T.; The effect of chorionic gonadotropin therapy on the human ovary Acta endocr. (Kbh) 9, 69, 1952

Bettendorf, G.: Die Behandlung der Anovulation mit Gonadotropinen Gynäkologe I, 13o - 138, 1969

Bettendorf, G., Breckwoldt, M.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit hypophysärem Human-Gonadotropin Arch. Gynäk. 199, 423 - 458, 1964

Bettendorf, G., Breckwoldt,M., Bordasch, C., Neale, C.: Die klinische Wirkung mentschlicher Gonadotropine bei der Ovarialinsuffizienz in Abhängigkeit von der FSH- und LH-Aktivität Dtsch. med. Wschr. 2o, 995, 1968

Bettendorf, G.: Persönliche Mitteilung an Schmidt-Elmendorff, 1971

Bettendorf, G., Breckwoldt, M., Insler, V., Netter, A., Nillius, S.J., Taymor, M.L., Hammerstein, J., Symposium über Gonadotropin-Therapie Geburtsh. u. Frauenheilk. 36, 1017-1042, 1976

Black, W.P., Coutts, J.R.T., Dodson, K.S., Rao, L.G.S., An assessment of urinary and plasma steroid estimations for monitoring treatment of anovulation with gonadotrophins J. obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 81 (9), 667 - 675, 1974

Borth, R., Lunenfeld, B., Menzi, A.: Pharmacologic and clinical effects of gonadotrophin preparations from human postmenopausale urine Human pituitary gonadotrophins: A workshop conference, Hrsg. A. Albert, Springfield, III., 255, 1961

Borth, R., Diczfalusy, E., Heinrichs, H.D.: Grundlagen der statistischen Auswertung biologischer Bestimmungen
Arch. Gynäk. 188, 497 - 538, 1957

Breckwoldt, M., Czygan, P.J. Lehmann, F., Bettendorf, G.: Acta Endocrinol., 75, 209 - 220
1974

Brosens, I., Renaer, M.: The treatment of secondary amenorrhoea with menopausal gonadotrophins
In: Clinical Application of Human Gonadotrophins, 57 - 65,
Hrsg. G. Bettendorf a.V. Insler, Thieme, Stuttgart, 1970

Brown, J.B.: A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine
Biochem. J., 60, 185, 1955

Brown, J.B., Bulbrook,R.D., Greenwood,F.C.: An evaluation of a chemical method for the estimation of oestriol, oestrone and oestradiol-17 in human urine
J. Endocrin. 16, 41, 1957

Brown, J.B., Bulbrook,R.D., Greenwood,F.C. An additional purification step for a method estimating oestriol, oestrone and oestradiol 17- in human urine.
J. Endocr. 16, 49, 1957

Brown, J.B., Mc Naughton,C., Smith, M.A., Smyth, B.: Further observations on the kober colour and Ittrich fluorescence reaction in the measurement of oestriol, oestrone and oestradiol
J. Endocr. 40, 175 - 188, 1968

Brown, J.B., Evans, J.H., Adey, F.D., Taft, H.P., Townsend, L.: Factors involved in the induction of fertile ovulation with human gonadotrophins
J. obstet. and gynaec. of Br. Commonw. 76, 289, 1969

Brown, P.S., Billewicz, W.Z.: The response of immature mice to mixtures of gonadotrophins
J. Endocr. 24, 65, 1962

Burgus, R., Butcher,M., Ling, N., Monohan, M., Rivier, I., Fellows, R., Amoss, M., Blackwell, R., Vale, W., Guillemin, R.,
Structure moléculaire du facteur hypothalamique d'origine ovine contrôlant la sécretion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de lutéinisation. C.R. Acad. Sci.(Paris) 273, 1611 1971

Butler, J.K.:
Postgrad. Med. J., 48, 27, 1972

McCann, S.M., Ramirez, V.D.:
The neuroendocrine regulation of hypophysical luteinizing hormon secretion
Recent.Prog.Hormone Res.20, 131 - 170, 1964

Cavalli-Sforza, L.:
Biometrie
Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
S. 123-129, Fischer, Stuttgart, 1972

Crooke, A.C., Butt, W.R., Palmer, R.F., Morris, R., Edwards, R.L. Anson, C.J.:
Clinical trial of human gonadotrophins.
I. The effect of pituitary and urinary follicle stimulating hormone and chorionic gonadotrophin on patients with idiopathic secondary amenorrhoea.
J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 70, 604-631, 1963

Crooke, A.C., Sutaria, U.D. Bertrand, P.V.
Treatment of ovarian Insufficiency by gonadotrophins
Endocrin. Exp.(Bratisl.) 7, 275-282, 1973

Daume, E.:
Beobachtungen bei der Ovulationsauslösung mit menschlichen und tierischen hypophysären Gonadotropinen und HCG
Ned. T. Verlosk. 70, 1970

Daume, E.:
Comparison of HMG + HCG and sheep-pituitary gonadotrophins + HCG for the induction of ovulations in the human
In: Clinical application of human gonadotrophins, 103 - 110, Thieme, Stuttgart, 1970

Daume, E., Kaiser, R.,
Hormonanalytische Untersuchungen über die Ovarialstimulierung bei abgestufter HMG/HCG-Dosierung
Arch. Gynaec. 202, 329 - 342, 1965

Eechaute, W., Demeester, G.,
Fluorimetric determination of total oestrogens after gel filtration of enzymatically hyrolysed urine
J. clin. Endocr. 25, 480, 1965

Elert, R.:
Die Störungen der Fortpflanzungsfunktion im Lichte neuerer Forschungen
Dtsch. med. J. 2, 13 - 18, 1952

Ellis, J.D., Williamson, J.G.;
Factors influencing the pregnancy and complication rates with human menopausal gonadotrophin therapy
Brit. J. Obstet. and Gynaec. 82(1), 52 - 57, 1975

Eshkol, A., Lunenfeld, B.:
Purification and separation of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinising hormone (LH) from human menopausal gonadotrophin (HMG)
III. Effects of a biologically apparently pure FSH preparation on ovaries and uteri of intact immature mice
Acta endocr. (Kbh) 54, 91 - 95, 1967

Férin, J., Rénaer, M.:
Treatment of anovulatory infertility with human menopausal gonadotrophin followed by human chorionic gonadotrophin
Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 439 - 447, 1968

Gemzell, C.A.:
Induction of ovulation with human gonadotrophins
Recent Progr. Hormone Res. 21, 179-204, 1965

Gemzell, C.A.:
The problem of multiple births following treatment with human gonadotrophins
Excerpta med. (Amsterdam) Int.,Congr.Ser.133 43 - 45, 1967 a

Gemzell, C.A.:
Treatment of sterility with human gonadotrophin
In: Advances in Obstetrics and Gynaecology, Hrsg. S.Z. Marcus und C.C.Marcus, Wiliams and Wilkins Co., Baltimore, 386 - 390, 1976 b

Gemzell, C.A.: Experiences with human pituitary gonadotropins in infertile woman
In: Developments in the Pharmakology and Clinical Uses of Human Gonadotrophins
Seyrle Symposion, 15.März 1968, London,1968

Gemzell, C.A.: Recent results of human gonadotrophin therapy
In: Clinical Application of human Gonadotrophin
Hrsg. G. Bettendorf u. V. Insler, Thieme, Stuttgart, 6 - 16, 1970

Gemzell, C.A., Diczfalusy, E., Tillinger, K.G.: Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH)
J. clin. Endocr. 18, 1333 - 1348, 1958

Gemzell, C.A., Diczfalusy, E., Tillinger, K.G.: Human pituitary follicle stimulating hormone I.Clinical effect of a partially puryfied preparation
Ciba Found. Colloqu. on Endocr. XIII, J. and A. Churchill, London, 191 - 208, 1960

Gemzell, C.A., Ross, P.: Pregnancies following treatment with human gonadotrophins, with special reference to the problem of multiple birth
Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 490 - 496, 1966

Gitsch, E., Friedrich, F., Husslein, H., Simonitsch, E.: Therapieversuch der Anovulation durch Menopausen- und Choriongonadotropin
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, 781-791, 1969

Greenblatt, R.B.: Induction of ovulation
In: Ovulation, Hrsg. R.B. Greenblatt, Lippincott, Philadelphia, 134 - 149, 1966

Hamblen, E.C., Davis, C.D.: Treatment of hypoovarianism by the sequential and cyclic administration of equine and chorionic gonadotrophin - so called onetwo cyclic gonadotrophic therapy
Amer. J. Obstet. Gynec. 50, 137, 1945

Hammerstein, J.: Gefahren der Überstimulierung bei Anwendung von Clomiphen und Gonadotropinen zur Ovulationsauslösung
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 1125-1151, 1967

Harris, G.W., Naftolin, F.: The hypothalamus and control of ovulation Brit. med. Bull. 26, 3, 197o

Igarashi, M., Matsumoto, S.: Introduction of human ovulation by individualized gonadotropin therapy in two phases Amer. J. Obstet. Gynec. 73, 1294, 1957

Insler, V., Melmed, H., Mashiah, S., Monselise, M., Lunenfeld, B., Rabau, E.: Functional classification of patients selected for gonadotrophic therapy Obstet. and Gynec. 32, 620 - 626, 1968

Insler, V., Eichenbrenner, I., Lunenfeld, B.: Comparison of reproductive performance of various groups of anovulatory patients treated with human gonadotrophins In Clinical Application of Human Gonadotrophins, Hrsg. G.Bettendorf and V. Insler, Thieme, Stuttgart, 50 - 56, 1970 a

Insler, V. Melmed, H., Eden, E., Serr, D., Lunenfeld, B.: Comparison of various methods used in monitoring gonadotrophin therapy In: Clinical Application of Human Gonadotrophins, Hrsg. G.Bettendorf and V.Insler, Thieme, Stuttgart, 87- 100, 1970 b

Ittrich, G., Schaetz, P.: Untersuchung zur Entwicklung einer einfacher Methode zur Oestriolbestimmung im Urin Vortrag Ges. Geburtsh. u. Gynäk., Rostock, 1.6.1966 Zbl. Gynäk. 89, 505, 1967

Jayle, M.F.: Données nouvelles sur les fonctions endocriniennes des gonades. Nouvelles méthodes de diagnostic biochimique par les épreuves d'exploration dynamique pathogénique des ovaires polykystiques Rev. franc. Endocr. clin. 8, 370, 1967

Kaiser, E., Gröning, R., Schmidt-Elmendorff, H. Vergleich zweier Kurzmethoden zur Bestimmung der Gesamtoestrogene im Zyklus. Rundtischgespräch In: Oestrogene, Hypophysentumoren, Hrsg. J. Kracht, Springer, Berlin, 1969

Kajtar, T., Tomkin, G.H.: Emergency hypophysektomy in pregnancy after induction of ovulation
Brit. med. J. 4, 88 - 90, 1971

Kämmerling, R., Vergleichende klinische und experimentelle Untersuchungen von drei oralen Ovulationsauslösern
Inaugural Dissert. Düsseldorf, 1973

Kase, N. Mroueh, A., Buxton, C.L.: Pergonal therapy of anovulatory infertility
Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 176-184, 1968

Katz,M., Lunenfeld, B., Insler, V.: Induction of ovulation with gonadotropins
S. Afr. Med. J. 47, 1272 - 1280, 1973

Kistner, R.W.; Use of clomiphen citrate, human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin for induction of ovulation in the human female
Fertil. and steril. 17, 569 - 583, 1966

Klinefelter, J.F., Albright, F., Grieswold, C.G.: Experience with a quantitative test for normal or decreased amounts of follicle stimulating hormone in the urine in endocrinological diagnosis
J. clin. Endocr. 3, 529, 1943

Klopper, A., Michie, E.A., Brown, J.B.: A method for the determination of urinary pregnandiol
J. Endocr. 12, 209, 1955

Lehmann, F., Bettendorf, G., Breckwoldt, M., Czygan, P.-J.: Therapeutic aspects of LH-RH in ovarian insuffency
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 173, 90, 1973

Levin, L., Tyndale, H.H.; The quantitative assay of "follicle stimulating substances"
Endocrinology 21, 619, 1937

Liggins, G.C., Ibbertson, H.K.: A successful quintuplet pregnancy following treatment with human pituitary gonadotrophin Lancet I, 114 - 117, 1966

Loraine, J.A., Brown, J.B.: Some observations on the estimation of gonadotrophins in human urine
Acta endocr.(Kbh) 17, 250, 1954

Loraine, J.A., Brown, J.B., A method for the quantitative determination of gonadotrophins in the urine of nonpregnant human subjects
J. clin. Endocr. 18, 77 - 84, 1959

Loraine, J.A., Bell, E.T.: Hormone excretion during the normal menstrual cycle
Lancet I, 1340 - 1342, 1963

Lunenfeld, B., Menzi, A.; Volet, B.: Clinical effects of human menopausal gonadotrophin
1. Int.Congr. of Endocrinol., Advance Abstr. short Commun., Periodica, Kopenhagen, 587, 1960
Acta endocr. (Kbh) 35, 51, 587, 1960

Lunenfeld, B., Rabau, E., Rumney, E., Winkelsberg, G.: The responsiveness of the human ovary to gonadotrophin
Proc. 3rd World Congr. of Gynec. a. Obstet. Vienna, 220 - 223, 1961

Lunenfeld, B., Sulimovici, S., Rabau, E.; Urinary gonadotrophins in treatment of pituitary amenorrhoea
Proc. Tel Hashomer Hosp. 1, 25 - 28, 1962

Lunenfeld, B., Donini, P.: Historic aspects of gonadotropins in the induction of ovulation
In: Ovulation, Hrsg. R.B. Greenblatt, Lippincott, Philadelphia, 105 - 117, 1966

Lunenfeld, B., Insler, V., Rabau, E.: Induction de l'ovulation par les gonadotrophines In: L'ovulation, méose et ouverture folliculaire traitement de l'anovulation
Masson et Cie., Paris, 291 - 340, 1969

Lunenfeld, B., Insler, V., Rabau, E.: Die Prinzipien der Gonadotropin-Therapie
In: Menschliche Gonadotropine, bearb.v.B. Louwerens, Rundtischgespräch Tel Hashomer, Mai, 1968
Acta endocr.(Kbh) Suppl. 148, 1970

Martini, L., Ganong, W.F.: Neuroendokrinologie Vol.I, Academic Press, London, 1966

Mc Garrigle, H.H.G., Radwanska, E., Little, V., Swyer, G.I.M.: The monitoring of gonadotrophin therapy by plasma oestradiol and progesteron determinations J. Obstet. and Gynaec. of Br. Commonw. 81 (9) 657 - 665, 1974

Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R.M.G., Arimura, A., Schally, A.V.: Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. Biochem. Biophys. Res. Commun. 43 1334 - 1339, 1971

Meites, J.: Hypophysiotropic hormones of the hypothalamus Assay and chemistry, Baltimore; Williams and Wilkins, Co., 1970

Mozes, M., Bogokowski, H., Antebi, E., Lunenfeld, B., Rabau, E., Serr, D.M., David, A., Salomy, M.: Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins Lancet,II, 1213 - 1215, 1965

Neale, C., Bettendorf, G,: Comparison of the results of gonadotropin therapie under various conditions In: Clinical Application of Human Gonadotropin, Hrsg. G. Bettendorf and V.Insler, Thieme Stuttgart, 21 - 24, 1970

Neuwirth, R.S., Turksoy, R.N., van de Wiele, R.L.: Acute Meigs syndrome secundary to ovarian stimulation with menopausal gonadotropins Am.J.Obstet.Gynec. 91, 977 - 981, 1965

Nocke, W., Leyendecker, G., Neue Erkenntnisse über die endokrine Physiologie des menstruellen Cyclus Gynäkologe, 5, 39 - 72, 1972

Palmer, R., Guillon, G., Pasquierm, F., Proust-Perrault,J: Etude clinique et biochémique de 37 cas de stérilité endocrinienne avec déficience oestrogénique de corps jaune au test dynamiqu de stimulation freinage, et stratés par HMG en phase pré-ovulatoire. Gynec. et Obstet. 68, 51 - 58, 1969

Pasetto, N., Montanino, G., Pregnancy after combined HMG-Hcg treatment in amenorrhoeic patients Fertil. and Steril. 18, 685-693, 1967

Rabau, E., Serr, D.M., Mashiah, S., Insler, V., Salomy, M., Lunenfeld, B.: Current concepts in treatment of anovulation Brit. med. J. 4, 446 - 449, 1967

Reuter, A.M., Gaspard, U., Franchimont, P.: Comparative study of normal levels of gonadotropins following the radioimmunological methods used Institut National des Radioéléments I.R.E. 4/2 1973

Reuter, A.M.: Radioimmunoassay of luteinizing hormone Symposium "Pituitary hormones" 16/12/1975 Institut de Médecine de l'Université de Liége

Riisfeld, O.: Methods and results in 117 cases of amenorrhoea treated with gonadotrophic hormones Acta obstet. gynec. scand. 29, 255, 1949

Rosemberg, E.: Induction of ovulation with human menopausal gonadotropin In: Ovulation, Hrsg. R.B. Greenblatt, Lippincott, Philadelphia, 118 - 133, 1966

Rosemberg, E., Maher, R.E., Stern, A.; Clinical effect of gonadotropins of human origin. Case report with a two-year follow-up J. clin. Endocr. 24, 105, 1964

Rydberg, E., Pedersen-Bjergaard: Effect of serum gonadotrophin and chorionic gonadotrophin on the human ovary J. Amer. med. Ass. 121, 1117, 1943

Salomon-Bernard, Y. Millet, D., Barbot, H., Netter, A.: Pregnancies following human gonadotropin therapy. A clinical and biological follow-up In: Clinical Application of Human Gonadotropins. Hrsg. G.Bettendorf and V. Insler, Thieme, Stuttgart, 40 - 49, 1970

Savard, K.: In: Recent research on Gonadotrophic Hormones Hrsg. E.T. Bettl and J.A. Loraine, Livingstone Edinburg and London, 178 - 202, 1967

Schally, A.V., Arimura, A., Bowers, C.Y., Kastin, A.J., Sawano, S., Redding, T.W.: Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function Recent. Progr. hormone Res. 24, 497 - 581, 1968

Schmidt-Elmendorff, H.; Unveröffentlichte Ergebnisse. 1964 b

Schmidt-Elmendorff, H.: Control of gonadotropin therapy in anovulatory women. In: Clinical Applikation of Human Gonadotropins, ed. G. Bettendorf and V. Insler, G. Thieme, Stuttgart, 1970 a

Schmidt-Elmendorff, H.: Physiologie der Ovulation. In: Menschliche Gonadotropine, bearb. v. B. Louwerens, Rundtischgespräch Tel Hashomer 1968 Acta endocr. Suppl. 1948, 7 - 45, 1970 b

Schmidt-Elmendorff, H.: Medikamentöse Ovulationsauslösung. Ned. T. Verlosk. 70, 388, 1970 c

Schmidt-Elmendorff, H.: Unveröffentlichte Beobachtungen, 1972

Schmidt-Elmendorff, H., Kaiser, E.: Some observations on the induction of ovulation with gonadotrophins in women. Acta endocr. (Kbh) Suppl. 119, 152, 1967

Schmidt-Elmendorff, H., Kaiser, E., Gerteis, W.: Ein Beitrag zum hypophysär-ovariellen Regulationsmechanismus. In J. Krachts Oestrogene, Hypophysentumoren, Springer, Berlin, 331 - 333, 1969

Staemmler, H.-J.: Die gestörte Funktion der Ovarialfunktion. Springer, Berlin, SS. 87. 133, 163, 165, 1964 a

Staemmler, H.-J., Sachs, L.: Die Prognose der Ovarialinsuffizienz. Z. Geburtsh. Gynäk. 162, 17 - 36, 1964 b

Steinhoff, R., Sässler, C.G.: Untersuchungen zur Stimulierung der Ovarien durch gonadotrope Hormone Zbl. Gynäk. 47 , 1658 - 1667, 1964

Szentagothai, J., Flerkô, B., Mess, M., Halsz, B.: Hypothalamic control of the anterior pituitary Acad. Kiadó, Budapest , 1962

Taubert, H.D.: Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit Clomiphen
Gynäkologie 1, 3, 139, 1969

Taubert, H.D., Jürgensen, O., Kronauer, J., Hildebrandt, H., Stein, W.W.: The use of human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility and as a test of ovarian function.
In: Clinical Application of Human Gonadotropins. Hrsg. G. Bettendorf and V.Insler, Thieme, Stuttgart, 25 - 38, 1970

Taymor, M.L., Sturgis, S.H., Liebermann, B.L., Goldstein, D.P.: Induction of ovulation with human postmenopausal gonadotrophin.
I. Case selection and results of therapy
Fertil. and Steril. 17, 731 - 735, 1966

Taymor, M.L. Sturgis, S.H., Goldstein, D.P., Liebermann, B.: Induction of ovulation with human postmenopausal gonadotropin.
III. Effect of varying dosage schedule on oestrogen and pregnandiol excretion levels. Fertil. and Steril. 18, 181 -190, 1967

Tietze, K.: Zur Genese und Prognose der Notstandsamenorrhoe.
Zbl. Gynäk. 70, 377, 1948

Townsend, S.L., Brown, J.B., Johnstone, J.W., Adey, F.D., Evans, J.H., Taft, H.P.: Induction of ovulation.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonw. 73, 529 - 543, 1966

Varga, L., Wenner, R.: Schwangerschaftsbedingte Progredienz eines Hypophysentumors.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 288- 293, 1973

Wahlen, T.: The effect of chorionic gonadotrophin in metropathia haemorrhagica cystica Resistant cases
Acta endocr. (Kbh) 11, 67, 1952

Westmann, A.: Untersuchungen über die Wirkung des gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormons Antex (Leo) auf die Ovarien der Frau
Acta obstet. gynec. scand. 17 , 492, 1937

van de Wiele, R.L., Turksoy, R.N.: The use of human menopausal and chorionic gonadotrophins in patients with infertility due to ovulatory failure.
Am. J. Obstet. Gynec. 93, 632 - 638, 1965 a

van de Wiele, R.L., Turksoy, R.N.: Treatment of amenorrhoea and of anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins
J. clin. Endocr. 25(3), 369 - 384, 1965 b

Yaoi, Y., Bettendorf, G.: Wirkung von Retroprogesteron, Chlomid und Sexovid auf den Genadotropin Releasing Faktor. Aktivität im Hypothalamus von Ratten Acta endocr. (Kbh) Suppl. 152, 1, 1971

Gruppe I

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderh.
M.A.	26	Sek.Am.	6	Subklin.AGS	1,8	-	Hum.	1650	12	15	2	+	+	ø	ø	ø
						1	Hum.	1800	11	30	3	+	ø	ø	ø	ø
						"	Hum.	1950	12	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						1	Hum.	3300	19	20	4	+	+	ø	+	ø
						2	Hum.	2700	14	20	4	+	ø	ø	+	ø
						4	Hum.	2250	13	15	3	+	+	ø	ø	ø
						1	Hum.	3000	15	15	3	+	+	ø	ø	ø
D.B.	29	Sek.Am.	5	Zust.n.OH	1,9	-	Hum.	1350	9	40	5	+	+	ø	+	ø
						1	Hum.	1650	11	30	3	+	+	+	+	noch grav.
U.B.	29	Sek.Am.	5	Subklin.AGS	2,3	-	Perg.	1275	9	15	2	+	+	+	ø	Abort 9.Woch
						8	Perg.	1050	7	35	5	+	ø	ø	ø	ø
						2	Perg.	1050	7	25	3	+	ø	ø	ø	ø
						1	Perg.	2400	14	35	4	+	ø	ø	ø	ø
						2	Perg.	1950	11	20	3	+	ø	ø	ø	ø
						6	Perg.	1725	8	20	4	+	+	+	+	Frühabort
						2	Perg.	1800	8	15	3	+	+	ø	ø	ø
						6	Perg.	1850	9	30	4	+	+	ø	ø	ø
						2	Perg.	2250	10	30	5	+	ø	ø	ø	ø
						2	Perg.	1800	8	30	5	+	+	ø	ø	ø
						10	Hum.	1650	11	20	2	+	+	+	ø	Tubargrav.re
A.B.	32	Sek.Am.	14	STLS*+ Subklin.AGS	-	-	Perg.	2250	15	10	1	+	+	ø	ø	ø
						1	Hum.	3975	16	35	4	+	+	ø	ø	ø
						3	Perg.	2400	8	10	1	+	+	ø	ø	ø

Gruppe I, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorboh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
						4	6	Perg.	2325	10	25	4	+	+	ø	ø	ø
						5	1	Hum.	3900	18	30	4	+	ø	ø	ø	ø
						6	3	Perg.	1575	7	20	3	+	+	+	+	♀ lebt
K.B.	29	Sek.Am.	1	Zust. n. OH	1.8	1	-	Hum.	1350	9	20	4	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	1350	9	30	6	+	+	+	ø	♀ lebt
M.C.	37	Sek.Am.	15	StLS* + subklin. AGS	2.4	1	-	Perg.	1800	12	-	-	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	2250	10	25	4	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Hum.	2250	10	25	3	+	ø	ø	ø	ø
						4	1	Hum.	3600	16	25	4	+	ø	ø	ø	ø
						5	1	SH820	2550	14	40	4	+	+	ø	+	ø
V.D.	27	Sek.Am.	9	StLS*	3.8	1	-	Hum.	1050	7	25	3	+	ø	ø	ø	ø
						2	28	Hum.	1500	10	50	6	+	ø	ø	ø	ø
						3	1	Hum.	2175	12	60	6	+	+	ø	ø	ø
						4	1	Hum.	1800	12	40	5	+	+	ø	ø	ø
						5	1	Hum.	1200	8	50	6	+	+	ø	ø	ø
M.D.	34	Sek.Am.	16	unbekannt	1.8	1	-	Perg.	2250	10	25	3	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	2025	9	20	2	+	+	ø	ø	ø
						3	3	Perg.	3675	14	15	3	+	+	ø	+	ø
I.D.	22	Sek.Am.	3	StLS	4.3	1	-	Hum.	1800	8	20	2	+	+	+	+	noch gravide
H.D.	26	Sek.Am.	7	StLS*	3.3	1	-	Hum.	1200	9	15	2	+	+	ø	+	ø
						2	1	Hum.	1500	10	10	1	+	+	ø	ø	ø
						3	18	Perg.	1500	10	15	2	+	+	ø	+	ø
						4	12	Hum.	1050	7	30	3	+	+	ø	+	10 T.stat.Beob.,Tubenverschluß bds.

Gruppe I, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheiten
A.D.	23	Prim.Am.	-	psychogen	-	1	-	Hum.	1875	10	15	3	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	2400	14	25	4	+	+	+	ø	♀ lebt
D.F.	33	Sek.Am.	4	psychogen	1.3	1	-	Perg.	1500	11	13	3	+	+	+	ø	♂♀ leben
I.F.	31	Sek.Am.	2	Zust. n.OH	1.8	1	-	Hum.	2475	11	25	3	+	+	ø	ø	ø
						2	4	Hum.	4200	16	25	3	+	+	+	ø	noch gravide
W.H.	35	Sek.Am.	6	Hypophysekt.	1.2	1	-	Perg.	4275	20	20	3	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	6600	21	10	1	+	+	+	ø	Abort 12.Woch.
M.H.	21	Sek.Am.	2	StLS*	5.1	1	-	Perg.	1950	13	10	2	+	+	ø	+	ø
C.I.	36	Sek.Am.	17	psychogen	1.5	1	-	SH820	885	10	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						2	6	Perg.	2100	16	25	5	ø	ø	ø	ø	ø
R.J.	28	Sek.Am.	9	StLS* + subklin. AGS	<1.2	1	-	Hum.	1650	11	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						2	11	Hum.	3150	13	12	2	+	+	+	+	♂♂♂♂♀ lebt.34
						3	6	Hum.	2025	15	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						4	2	Hum.	2025	11	20	4	+	+	ø	ø	ø
						5	1	Hum.	1800	8	20	4	+	+	ø	ø	ø
						6	1	Hum.	2250	10	20	4	+	+	+	ø	♂♀ leben
						7	18	Perg.	1875	11	15	3	+	+	ø	ø	ø
						8	1	Perg.	1950	9	20	4	+	+	+	+	♂♀ leben
U.K.	29	Sek.Am.	1	Subklin.AGS	3.1	1	-	Hum.	4200	14	20	2	+	+	+	ø	noch gravide
B.K.	28	Sek.Am.	10	unbekannt	3.2	1	-	Perg.	1575	7	10	1	+	+	+	+	♂ lebt
J.K.	27	Sek.Am.	4	StLS* + subklin.AGS	2.4	1	-	Perg.	2175	15	10	2	+	+	+	ø	♂ lebt
						2	19	Perg.	1650	8	50	5	+	+	ø	ø	ø

Gruppe I, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorboh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	HCG- Dosis -1000 -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	Ov.- Stim.	Ov.	Grav.	Über- stim.	Besonderheite
						3	1	Perg.	3450	13	20	3	+	+	ø	ø	ø
						4	3	Perg.	2025	9	20	3	+	ø	ø	ø	ø
						5	1	Perg.	2775	11	20	2	+	ø	ø	ø	ø
						6	3	Hum.	2250	10	25	3	+	+	ø	ø	ø
						7	10	Hum.	3900	16	35	4	+	+	ø	ø	ø
G.L.	25	Sek.Am.	7	StLS*	1.5	1	-	Hum.	1650	11	15	5	ø	ø	ø	ø	ø
						2	3	SH 820	2100	14	5	1	+	+	ø	ø	ø
						3	2	SH 820	2325	22	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						4	4	Perg.	1500	17	30	6	ø	ø	ø	ø	ø
						5	6	Hum.	2700	15	30	6	+	ø	ø	ø	ø
						6	3	SH 820	2625	19	15	3	ø	ø	ø	ø	ø
						7	4	Hum.	6225	19	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						8	10	Hum.+ SH 820	3300	11	-	-	ø	ø	ø	ø	therapieresis
E.L.	27	Prim.Am.	10	unbekannt	1.4	1	-	Perg.	825	10	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						2	5	Hum.	3075	17	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						3	4	SH 820	2175	11	20	4	ø	ø	ø	ø	ø
						4	1	SH 820	3450	14	-	-	+	ø	ø	ø	ø
E.M.	29	Prim.Am.	-	eine Gonade rudimentär*	3.1	1	-	Hum.	2025	9	25	3	+	+	+	ø	♂ lebt
R.N.	28	Sek.Am.	7	psychogen	1.9	1	-	Hum.	750	5	15	3	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	1050	7	19	5	ø	ø	ø	ø	ø
						3	2	Perg.	750	10	35	5	+	ø	ø	ø	ø
						4	1	Hum.	1950	13	55	9	ø	ø	ø	ø	ø
						5	12	Perg.	2400	26	36	7	+	+	ø	ø	ø

Gruppe I, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorboh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
						6	2	SH 820	2925	13	10	2	+	+	ø	ø	ø
						7	3	SH 820	2700	29	20	4	+	ø	ø	ø	ø
G.O.	27	Sek.Am.	10	Subklin.AGS	1.4	1	-	Hum.	3300	20	18	4	+	ø	ø	ø	ø
						2	3	Hum.	2250	10	15	3	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Hum.	2025	10	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						4	1	Hum.	3375	15	30	4	+	+	ø	ø	ø
						5	1	Perg.	2925	14	20	4	+	ø	ø	ø	ø
						6	5	SH 820	4350	23	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						7	5	Hum. + SH 820	3150	12	-	-	ø	ø	ø	ø	ø
						8	8	Perg.	3000	10	40	5	+	+	ø	ø	ø
						9	1	Perg.	3600	12	45	5	+	+	+	ø	♂ lebt
E.P.	24	Sek.Am.	1	Zust. n. OH	3.1	1	-	Perg.	1650	12	25	3	+	+	ø	ø	ø
						2	3	Hum.	2025	11	25	3	+	+	ø	ø	ø
						3	2	Hum.	1725	9	20	2	+	+	ø	ø	ø
						4	1	Hum.	1725	8	10	1	+	+	ø	ø	ø
R.Q.	28	Sek.Am.	6	psychogen	1.7	1	1	Hum.	2550	14	15	3	+	+	ø	ø	ø
V.R.	25	Sek.Am.	2	Zust. n. OH	2.7	1	-	Hum.	2475	11	30	4	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	4275	17	30	3	+	+	+	ø	♂♀ leben
G.S.	23	Sek.Am.	8	unbekannt	3.3	1	-	Hum.	3075	12	20	2	+	+	+	ø	♂ lebt
L.S.	29	Sek.Am.	10	unbekannt	4.9	1	-	Hum.	3675	14	15	2	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	3000	10	20	2	+	ø	ø	ø	ø
						3	1	Perg.+ SH 820	3300	11	20	2	+	+	+	+	♂♀; ♀ lebt, ♂ 4h postpart

Gruppe I, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
B.S.	32	Sek.Am.	13	StLS*	2.8	1	-	Perg.	750	5	25	3	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	1200	9	10	1	+	ø	ø	ø	ø
						3	7	Perg.	900	7	40	5	+	ø	ø	ø	ø
						4	1	Perg.	1350	9	20	3	+	ø	ø	ø	ø
						5	4	Perg.	1350	9	20	4	+	ø	ø	+	ø
						6	19	Hum.	1500	10	30	3	+	ø	ø	ø	ø
L.S.	30	Sek.Am.	1	Zust.n.Hypophyseekt.	<1.2	1	-	Hum.	2400	16	20	4	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	2550	12	10	2	+	ø	ø	ø	ø
						3	5	Hum.	3675	16	20	4	+	+	ø	ø	ø
G.V.	27	Prim.Am.	-	afaktorische Dysplasie + Gonadotropine	1.5	1	-	Hum.	1950	13	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	SH 820	2850	14	10	2	+	ø	ø	ø	ø
						3	5	Hum.	300	1	-	-	ø	ø	ø	ø	Allerg.Reakti
J.W.	34	Sek.Am.	10	unbekannt	2.7	1	-	Hum.	3900	20	-	-	+	ø	ø	+	ø
I.W.	29	Sek.Am.	4	unbekannt	1.9	1	-	Hum.	1575	7	30	4	+	+	ø	+	ø
						2	1	Hum.	2250	10	20	2	+	ø	ø	ø	ø
						3	1	Perg.	1875	9	20	2	+	ø	ø	ø	ø
M.W.	30	Sek.Am.	1	unbekannt	3.4	1	-	Hum.	2025	14	25	5	+	+	ø	ø	ø
						2	2	Hum.	1575	12	15	3	+	+	+	ø	♀ lebt
						3	21	Perg.	1650	12	15	3	+	+	ø	ø	ø
						4	1	Perg.	1950	11	25	4	+	ø	ø	ø	ø
						5	1	Perg.	2925	20	20	3	+	+	+	ø	♂♂♀; ♀ lebt ♂♂ intrauteri

Gruppe I, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Bch.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	Ov.- Stim.	Ov.	Grav.	Über- stim.	Besonderheiten
M.W.	21	Sek.Am.	6	unbekannt	3.1	1	-	Perg.	1500	10	10	2	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	2700	15	15	2	+	+	+	ø	♀ lebt
R.Z.	22	Sek.Am.	5	Verd.auf Ovarialhypo-plasie	5.1	1	-	Hum.	1875	10	-	-	ø	ø	ø	ø	ø

Gruppe I

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheiten
E.A.	34	Sek.Am.	unbekannt	2,5	-	1350	9	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	30	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					10	1200	8	25	3	+	+	+	Ø	Ø
G.A.	25	Sek.Am.	unbekannt	2,6	-	1200	8	30	3	+	+	Ø	+	Ø
					1	1650	11	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1500	10	20	2	+	+	+	Ø	Zwillinge
U.A.	33	Sek.Am.	psychogen	-	-	1050	7	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
E.B.	31	Sek.Am.	unbekannt	2,7	-	3600	17	35	4	+	+	+	+	Zwillinge
I.B.	27	Sek.Am.	unbekannt	2,7	-	1500	10	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1500	10	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1500	10	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
C.B.	25	Sek.Am.	subklin.AGS	2,6	-	1350	12	25	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
E.C.	31	Sek.Am.	unbekannt	2,6	-	1500	9	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					3	1575	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
E.F.	32	Sek.Am.	subklin.AGS	2,7	-	2025	9	25	3	+	+	+	+	Ø
R.F.	29	Sek.Am.	STLS	2,7	-	1350	9	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	1500	10	20	2	+	+	+	Ø	Ø
K.G.	21	Sek.Am.	unbekannt	3,8	-	1200	8	20	2	+	+	+	+	Ø
A.G.	24	Prim.Am.	unbekannt	2,7	-	1050	7	20	2	+		Ø	Ø	Ø
A.H.	27	Sek.Am.	nach OH	4,8	-	1200	8	35	4	+	+	Ø	Ø	Ø
U.H.	27	Sek.Am.	unbekannt	4,3	-	2850	13	25	3	+	+	+	+	Fehlgeburt

Gruppe I - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov. Grav.	Über-stim.	Besonderheiten
					4	1200	8	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	25	3	+	+	Ø	+	Ø
					6	2475	15	35	4	+	+	+	+	Abort
					6	1875	11	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
I.H.	27	Sek.Am.	unbekannt	2,7	-	1725	10	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
S.J.	41	Sek.Am.	unbekannt	ern.	-	1350	9	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1350	9	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1200	8	10	1	+		Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	10	1	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	10	1	+		Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	20	2	+		Ø	Ø	Ø
					1	150	1	-	-	+		Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+		Ø	Ø	Ø
					1	1800	10	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	995	6	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	2025	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1275	8	25	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1875	11	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	2625	12	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	3375	12	40	4	+	+	Ø	Ø	Ø

Gruppe I - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24 h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov. Grav.	Über-stim.	Besonderheiten
					2	3375	13	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	2025	9	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	2925	10	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	3000	12	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
R.J.	28	Sek.Am	unbekannt	-	-	1500	10	25	3	+	+	+	Ø	Ø
					17	1350	9	20	2	+		Ø	Ø	Ø
					3	1350	9	25	3	+	+	+	Ø	Ø
H.J.	21	Sek.Am.	subklin.AGS	2,5	-	1350	9	25	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					3	1200	8	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					5	1650	11	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	2100	13	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	225	1	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
A.K.	23	Sek.Am	psychogen	ern.	-	1200	8	30	3			Ø	Ø	Ø
					3	2550	17	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
J.K.	31	Sek.Am	STLS	4,0	-	4490	17	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
M.K.	21	Sek.Am.	unbekannt	3,o	-	1200	8	25	3	+	+	+	+	Ø
U.K.	31	Sek.Am.	STLS+AGS	3,1	-	1500	9	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	2025	9	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					3	2025	9	25	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
L.K.	34	Sek.Am.	psychogen	2,9	-	1050	7	25	3	+	+	+	Ø	Zwillinge
I.N.	32	Sek.Am.	nach OH.	3,3	-	1200	8	80	12	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	2325	13	30	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	2025	9	35	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1200	8	45	5	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	35	4	+	+	Ø	Ø	Ø

Gruppe I - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheiten
					1	1350	9	25	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1350	9	30	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	2475	14	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1575	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	2475	11	20	2	+	+	+	Ø	Abort 11.Woch
					7	2250	10	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	2925	13	40	4	+	+	+	Ø	Abort
K.O.	24	Sek.Am	nach OH	2,7	-	1350	9	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
U.P.	30	Sek.Am.	unbekannt	3,5	-	1200	8	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1600	12	40	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1575	7	25	3	+	+	Ø	+	Ø
					2	1575	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
U.Pf.	24	Sek.Am.	unbekannt	ern.	-	1200	8	40	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	2100	12	30	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1575	7	20	2	+		Ø	Ø	Ø
U.Pr.	29	Sek.Am.	nach OH	2,6	-	1575	7	15	2	+	+	+	Ø	Ø
M.R.	24	Prim.Am.	unbekannt	3,1	-	2550	15	5	1	+	Ø	Ø	Ø	Ø
I.R.	21	Sek.Am.	nach OH	2,6	-	1800	8	-	-	+	Ø	Ø	+	Ø
I.S.	21	Prim.Am.	unbekannt	2,7	-	2925	12	10	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1575	7	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					3	1575	7	-	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
W.S.	27	Sek.Am.	psychogen	2,7	-	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					13	1200	8	35	4	+	+	+	Ø	Drillinge
J.S.	24	Sek.Am.	unbekannt	3,3	-	1050	7	25	3	+	+	+	Ø	Ø

Gruppe I - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24 h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheiten
E.S.	30	Sek.Am.	STLS	3,0	-	1200	8	30	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	30	4	+		Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	10	1	+		Ø	Ø	Ø
					5	1350	9	-	-	+		Ø	Ø	Ø
E.Sü.	36	Sek.Am.	unbekannt	3,6	-	3900	14	30	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	4125	11	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
I.S.	25	Sek.Am.	unbekannt	2,7	-	1350	9	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	25	3	+	+	+	+	Drillinge
R.S.	33	Sek.Am.	psychogen	2,7	-	1350	9	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
U.S.	29	Sek.Am.	psychogen	2,9	-	1350	9	20	2	+	+	+	Ø	Ø
B.S.	34	Sek.Am.	STLS	2,6	-	1800	12	55	7	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1350	9	40	5	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					6	1800	12	45	4	+	+	Ø	Ø	Ø
H.S.	34	Sek.Am.	unbekannt	4,8	-	1350	9	40	5	+	Ø	Ø	Ø	Ø
U.T.	30	Sek.Am.	psychogen	2,7	-	3150	14	25	4	+	+	+	Ø	Ø
B.W.	26	Sek.Am.	psychogen	2,6	-	1350	9	-	-			Ø	Ø	Ø
G.W.	24	Sek.Am.	unbekannt	4,6	-	3225	16	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
A.W.	32	Sek.Am.	unbekannt	4,9	-	2100	12	10	2	+	+	Ø	+	Ø
					3	1500	10	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1500	10	20	2	+	+	Ø	+	Ø
					1	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø

Gruppe Ia

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheiten
I.B.	31	Sek.Am.	6	postpart. Störung	2.2	1	-	Hum.	2700	10	20	2	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	3225	10	20	2	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Hum.	2700	9	25	3	+	+	ø	ø	ø
J.E.	21	Sek.Am.	3	postpart. Störung	1.7	1	-	Perg.	1125	15	30	6	+	ø	ø	ø	ø
						2	15	SH 820	2925	13	40	8	+	+	+	+	♂ lebt
						3	14	Hum.	1350	9	5	1	+	ø	ø	ø	ø
						4	1	Hum.	1800	12	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						5	1	Perg.	2625	18	40	8	+	ø	ø	ø	ø
						6	8	Perg.	3525	16	20	4	+	+	+	+	♂♀♀♀♀ Abort 21. Woche
						7	21	Perg.	1500	7	30	3	+	+	+	+	♂ lebt
E.H.	25	Sek.Am.	4	postpart. Störung	-	1	-	Hum.	900	12	21	15	+	ø	ø	ø	ø
						2	10	Hum.	1500	10	15	3	+	+	ø	+	ø
						3	2	Hum.	2325	12	10	2	+	+	ø	ø	ø
						4	5	Hum.	3450	15	18.5	4	+	+	+	ø	♂♀ leben
A.K.	33	Sek.Am.	3	postpart. Störung	1.8	1	-	Hum.	2925	19	34	8	+	ø	ø	ø	ø
						2	2	Hum.	2250	11	20	4	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Perg.	2925	15	15	3	+	+	+	ø	♂♀ leben
U.S.	28	Sek.Am.	4	postpart. Störung	3.5	1	-	Hum.	1050	7	-	-	+	+	+	+	♀ lebt
						2	25	Hum.	1650	11	30	6	+	+	+	ø	♂ lebt

Gruppe Ia

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Über-stim.	Besonderheiten
I.D.	23	Sek.Am.	post.partum	5,0	-	3075	17	25	3	+	+	+	Ø	Ø
R.G.	32	Sek.Am.	post partum	2,7	-	900	6	15	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1650	11	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	2475	14	25	3	+	+	+	Ø	Ø
					22	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	900	6	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1050	7	20	2	+	+	+	Ø	Ø
E.G.	30	Sek.Am.	post partum	7,0	-	1575	7	35	5	+	+	+	Ø	Ø
E.M.	21	Sek.Am.	post partum	2,9	-	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	30	3	+	+	+	+	Abort 20.Woche
B.M.	31	Sek.Am.	post partum	3,1	-	1050	7	25	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	20	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
H.S.	27	Sek.Am.	post partum	6,3	-	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø

Gruppe II

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
A.A.	30	Sek.Am.	7	subklin.AGS	8.0	1	-	Perg.	1350	9	25	3	ø	ø	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	1725	12	15	2	+	+	ø	ø	ø
						3	12	Hum.	1125	8	25	4	+	+	ø	+	ø
						4	2	Hum.	1050	7	10	2	+	ø	ø	ø	ø
						5	1	Hum.	3000	13	55	7	+	ø	ø	ø	ø
						6	7	Hum.+ SH 820	1650	11	15	3	+	+	+	+	♀ lebt
G.F.	31	Prim.Am.	-	Mißbildung: Lidaplasie bds. Gonadenhypopl.	10.1	1	-	Perg.+ SH 820	3150	16	-	-	ø	ø	ø	ø	ø
						2	2	Hum.+ SH 820	5550	17	-	-	ø	ø	ø	ø	therapieresis
L.G.	42	Oligom.	-	unbekannt	5.0	1	-	Hum.	1200	8	-	-	+	+	ø	ø	ø
						2	4	SH 820	225	3	-	-	+	ø	ø	ø	ø
C.H.	30	Oligom.+ anov.Zykl.	-	unbekannt	15.0	1	-	Hum.	2625	13	27	4	+	ø	ø	ø	ø
						2	5	Hum.	5325	17	40	5	+	ø	ø	ø	ø
						3	1	Hum.	3600	12	20	2	+	+	ø	ø	ø
S.H.	22	Prim.Am.	-	StLS* + Ut. Mißbildung	4.7	1	-	Hum.	450	6	23	10	+	ø	ø	ø	Tubenverschl.
D.H.	29	Oligom.+ anov.Zykl.		psychogen	4.0	1	-	Hum.	2400	14	-.	-	+	+	ø	ø	ø
K.K.	29	Oligom.+ anov.Zykl.		psychogen	4.3	1	-	Perg.	1200	8	25	4	+	+	ø	+	ø
						2	4	Perg.	1050	7	25	3	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Perg.	1500	10	15	2	+	+	ø	ø	ø
						4	3	Hum.	1500	10	30	3	+	+	ø	ø	ø

Gruppe II, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24^h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorboh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
.K.	30	Oligom.+ anov.Zykl.	-	unbekannt	9.6	1	-	Hum.	1200	8	-	-	+	ø	ø	+	ø
						2	3	Hum.	225	3	-	-	+	ø	ø	+	ø
.K.	36	Sek.Am.	5	Verd. auf Clim.praec.	10.7	1	-	Hum.	5850	23	-	-	(+)	ø	ø	ø	therapieresist
.K.	28	Sek.Am.	15	StLS*	9.3	1	-	Perg.	1125	7	-	-	+	ø	ø	+	ø
						2	1	Perg.	675	9	10	2	+	+	ø	ø	ø
						3	2	Perg.	900	10	20	4	+	ø	ø	ø	ø
						4	1	Perg.	525	7	20	4	+	+	ø	ø	ø
.K.	30	Sek.Am.	9	unbekannt	8.5	1	-	Perg.	900	6	20	4	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	750	6	6	2	+	+	ø	ø	ø
.L.	27	Sek.Am.	5	unbekannt	5.6	1	-	Perg.	2025	9	30	5	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	1725	8	20	3	+	+	+	+	♂ lebte 12^h
						3	17	Hum.	2025	9	25	3	+	+	ø	ø	ø
						4	1	Hum.	1500	8	45	6	+	ø	ø	ø	ø
						5	1	Hum.	1800	8	10	1	+	ø	ø	ø	ø
						6	1	Perg.	1800	8	60	7	+	+	ø	ø	ø
						7	1	Perg.	1800	8	50	7	+	+	ø	ø	ø
						8	1	Perg.	2025	9	35	5	+	ø	ø	ø	ø
.L.	30	Oligom.+ anov.Zykl.	-	StLS*	-	1	-	Hum.	1050	10	20	2	+	+	ø	ø	Keilresektion der Ovarien
.M.	31	Oligom.+ anov.Zykl.	-	unbekannt	6.7	1	-	Hum.	1050	10	10	2	+	+	ø	ø	Kappeninsemina
						2	1	Hum.	1575	15	15	2	+	+	ø	ø	Kappeninsemina

Gruppe II, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorboh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	HCG- Dosis -1000 -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	Ov.- Stim.	Ov.	Grav.	Über- stim.	Besonderheiten
M.M.	26	Oligom.	-	Subklin.AGS	17.0	1	-	Hum.	825	6	5	1	+	+	ø	+	ø
						2	5	Hum.	1200	14	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						3	1	Perg.	1650	12	20	4	+	+	ø	ø	ø
						4	1	Perg.	1200	8	10	2	+	+	ø	ø	ø
M.M.	21	Sek.Am.	3	Subklin.AGS	8.7	1	-	Hum.	1500	10	30	4	+	+	ø	ø	ø
I.M.	33	anov.Zykl.	-	Subklin.AGS	-	1	-	Hum.	1275	14	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	1050	7	-	-	+	ø	ø	ø	ø
E.M.	34	Prim.Am.	-	unbekannt	-	1	-	Hum.	375	5	15	3	+	+	ø	ø	ø
						2	3	Hum.	1425	10	20	4	+	+	ø	ø	ø
R.N.	31	Oligom.+ anov.Zykl.	-	StLS*	8.6	1	-	Perg.	1350	9	35	5	+	+	ø	ø	Keilresektion d. Ovarien
D.O.	31	Oligom.+ anov.Zykl.	-	StLS* + subklin. AGS	-	1	-	Perg.	3300	16	25	4	+	+	ø	ø	ø
						2	3	Perg.	2850	15	30	4	+	ø	ø	ø	ø
						3	1	Perg.	1950	11	25	3	+	ø	ø	ø	ø
						4	2	Hum.	3975	14	20	2	+	+	ø	ø	ø
						5	1	Hum.	4875	18	30	3	+	ø	ø	ø	ø
L.R.	23	Sek.Am.	1	unbekannt	9.8	1	-	Hum.	1800	12	30	6	+	+	ø	+	ø
E.R.	32	Sek.Am.	13	StLS*		1	-	Perg.	1050	7	25	3	+	+	ø	+	ø
R.R.	26	Oligom.	3	Subklin.AGS	4.7	1	-	Perg.	1200	8	20	4	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	1350	9	20	4	+	+	+	ø	♀ lebt
M.S.	23	Oligom.+ anov.Zykl.		Subklin.AGS	13.1	1	-	Hum.	2025	11	10	2	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	2475	11	20	3	+	+	+	ø	noch gravide
U.S.	38	Oligom.		unbekannt	-	1	-	Hum.	1200	8	4.5	1	+	+	ø	ø	ø

Gruppe II, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24^h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	Ov.- Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheit
B.S.	26	Sek.Am.	5	unbekannt	-	1	-	Perg.	1825	10	15	3	+	+	ø	ø	ø
						2	8	Hum.	2025	10	20	3	+	+	ø	+	ø
						3	5	Perg.	2100	11	15	2	+	+	ø	ø	ø
						4	1.	Perg.	1950	9	15	2	+	+	ø	ø	ø
						5	3	Hum.	2850	12	25	3	+	+	ø	ø	ø
						6	6	Hum.	3300	11	15	3	+	+	ø	ø	ø
U.S.	28	Oligom.+ anov.Zykl.		psychogen	18.3	1	-	Perg.	1200	8	25	4	+	+	+	+	♀ lebt
						2	19	Perg.	900	6	20	3	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Perg.	1200	8	35	4	+	+	ø	+	ø
I.S.	30	Oligom.+ sek.Am.	10	StLS*	39.9	1	-	Perg.	2475	14	35	4	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	3450	14	35	4	+	ø	ø	ø	ø
						3	4	Hum.	6750	20	-	-	ø	ø	ø	ø	ø
						4	3	Hum.	4500	15	-	-	ø	ø	ø	ø	ø
						5	4	Hum.+ SH 820	5700	15	-	-	ø	ø	ø	ø	therapieresi.
R.S.	32	Sek.Am.	4	unbekannt	8.3	1	-	Hum.	825	11	15	3	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	975	12	20	4	+	ø	ø	ø	ø
I.St.	32	Sek.Steril. Oligom.		unbekannt	4.7	1	-	Hum.	6750	25	20	2	+	+	ø	ø	Ovulation vo HCG
W.S.	22	Sek.Am.	5	StLS* + subklin. AGS	6.4	1	-	Hum.	1425	12	25	5	+	+	ø	ø	ø
						2	2	Hum.	2475	11	-	-	+	+	ø	+	Tubenverschl bds.
D.S.	38	Oligom.+ anov.Zykl.		unbekannt	7.2	1	-	Hum.	1800	12	10	2	+	+	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	1500	10	5	1	+	+	ø	ø	Tubenverschl bds.

Gruppe II, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
R.St.	28	Sek.Am.	12	unbekannt	20.8	1	-	Hum.	3300	15	24	3	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Hum.+ SH 820	2100	7	15	2	+	+	ø	ø	ø
						3	4	Perg.	5475	17	20	3	+	+	ø	ø	ø
						4	1	Perg.+ SH 820	5775	16	-	-	ø	ø	ø	ø	ø
						5	1	Perg.+ SH 820	3750	12	10	1	+	+	+	ø	♂ lebt
E.S.	33	Sek.Am.	5	unbekannt	5.7	1	-	Hum.	750	5	20	4	+	+	ø	ø	ø
						2	4	Hum.	1650	11	65	7	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Hum.	2025	14	10	2	+	+	ø	ø	ø
E.W.	31	Sek.Am.	15	unbekannt	6.2	1	-	Perg.	1425	12	15	3	+	+	+	ø	Abort 12.Woc
Ç.Z.	22	Sek.Am.	5	unbekannt	8.6	1	1	Hum.	1200	8	10	2	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	1200	8	15	3	+	+	ø	+	ø
						3	3	Hum.	1200	8	15	3	+	+	+	ø	♀ lebt
I.Z.	34	Sek.Am.	5	StLS*	5.1	1	-	Hum.	750	10	21	13	+	ø	ø	ø	ø
						2	7	Hum.	1350	9	25	3	+	+	ø	ø	ø

Gruppe II

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov. Grav.	Über-stim.	Besonderheiten
M.B.	26	Sek.Am.	nach OH	-	-	1500	10	10	1	+	+	Ø	Ø
					1	1350	9	30	4	+	+	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø
					2	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø
					2	1575	7	20	2	+	+	+	Ø
R.B.	31	Sek.Am	unbekannt	-	-	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø
					2	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø
					1	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø
E.C.	23	Sek.Am.	unbekannt	5,1	-	1500	10	10	1	+	+	Ø	+
S.D.	-	Sek.Am.	unbekannt	6,0	-	1050	7	20	2	+	Ø	Ø	+
					4	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2			Ø	Ø
K.D.	32	Sek.Am.	subklin.AGS	-	-	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø
					1	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø
					1	1200	8	30	3	+	+	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø
					1	1050	7	25	2	+	Ø	Ø	Ø
					4	1200	8	25	3	+	+	Ø	Ø
					5	1050	7	30	3	+	+	+	Ø
K.F.	28	Sek.Am.	unbekannt	11,2	-	1500	10	20	2	+	+	+	Ø
M.F.	33	Sek.Am.	STLS	11,4	-	1050	7	10	1	+	+	Ø	+
					3	900	6	20	2	+	+	Ø	+
					1	1350	9	25	3	+	+	Ø	+
					5	750	5	20	3	+	+	Ø	Ø

Abort

Fünflinge

Gruppe II - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov. Grav.	Überstim.	Besonderheiten
B.F.	27	Sek.Am.	unbekannt	-	-	825	11	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1425	13	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2	+	+	+	Ø	Ø
R.F.	28	Sek. Am.	unbekannt	-	-	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
C.H.	35	Sek. Am.	ov.Hypopl.	28,7	-	3900	13	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
M.H.	33	Sek. Am.	unbekannt	6,8	-	1350	9	30	3	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1575	7	35	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					3	1575	7	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	2025	8	10	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
D.H.	28	Sek. Am.	nach OH	5,9	-	1350	9	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1050	7	20	2	+	+	+	+	Ø
M.He.	27	Sek. Am.	unbekannt	11,4	-	1200	8	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1500	9	35	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1725	10	30	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1575	7	30	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	1575	7	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	2025	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1800	8	30	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1725	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1800	8	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	2025	9	40	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1350	9	40	4	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1800	8	35	4	+	+	+	Ø	Abort 8.Woche

Gruppe II - Fortstzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24[1]	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Über-stim.	Besonderheiten
N.I.	23	Sek. Am.	STLS+AGS	5,6	-	1050	7	20	2	+	+	+	Ø	Abort
					8	1050	7	20	2	+	+	+	Ø	Ø
G.J.	32	Sek.Am.	unbekannt	6,4	-	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
G.K.	32	Sek.Am.	ov.Hypopl.	25,5	-	3025	12	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
H. L.	31	Sek.Am.	STLS	10,0	-	1350	9	30	3	+	+	+	Ø	Ø
					9	2100	13	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1800	8	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1575	7	35	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1800	8	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1800	8	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
S.L.		Sek.Am.	unbekannt	-	-	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
M.M.	21	Sek.Am.	nach OH	6,5	-	1875	11	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	1500	10	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					2	2475	13	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	2250	10	20	2	+	+	+	Ø	Ø
A.S.	27	Sek.Am.	unbekannt	6,5	-	1200	8	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					4	2400	13	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1800	8	10	1	+	Ø	Ø	Ø	Ø
S.R.	30	Sek.Am.	unbekannt	6,8	-	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
M.S.	24	Sek.Am.	subklin.AGS	13,3	-	3750	16	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	2250	10	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	2475	11	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					19	1950	11	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	3375	15	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø

Gruppe II - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH- Dosis -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	HCG- Dosis -1000 -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Über- stim.	Besonderheiten
I.S.	28	prim. Am.	unbekannt	17	-	1050	7	-	-	ø	ø	ø	ø	ø
K.S.	28	Sek.Am.	unbekannt	5,8	-	2250	12	30	3	+	ø	ø	ø	ø
G.S.	32	Sek.Am.	STLS	21,4	-	1050	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
					1	1200	8	30	3	+	+	ø	ø	ø
					2	1050	7	30	3	+	ø	ø	ø	ø
					1	1050	7	30	3	+	+	ø	ø	ø
					1	1050	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
					1	1050	7	30	3	+	+	ø	ø	ø
					1	150	1	-	-	+	ø	ø	ø	ø
					3	1500	10	20	2	+	+	ø	ø	ø
					1	1200	8	10	1	+	+	ø	ø	ø
U.T.	27	Sek.Am.	ov.Hypopl.	30,8	-	5925	23	20	2	+	ø	ø	ø	ø
					2	10125	21	10	1	+	ø	ø	ø	0
B.T.	27	Sek.Am.	psychogen	11,7	-	1200	8	30	4	+	+	ø	ø	ø
B.N.	34	Sek.Am.	unbekannt	-	-	1050	7	25	3	+	+	ø	ø	ø
M.Sü.		Sek.Am.	unbekannt	11,4	-	1350	9	-	-	+	+	ø	ø	ø

Gruppe IIa

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov.-Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
B.G.	23	Anov.Zykl.		StLS*	-	1	-	Hum.	1650	11	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Hum.	750	5	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						3	1	Hum.	450	3	5	1	+	ø	ø	ø	ø
G.H.	32	Anov.Zykl.		unbekannt	2.8	1	-	Hum.	600	8	10	2	+	+	ø	ø	Kappeninsemin
						2	1	Hum.	750	10	10	2	+	+	ø	ø	Kappeninsemin
H.K.	34	Sek.Steril. +anov.Zykl.		unbekannt	-	1	-	Hum.	1050	7	25	4	+	ø	ø	+	ø
						2	1	Perg.	2025	12	45	6	+	ø	ø	+	ø
						3	3	Perg.	1950	13	20	3	+	+	ø	+	ø
						4	2	Perg.	1350	9	30	4	+	+	ø	ø	ø
						5	1	Perg.	1650	11	25	4	+	+	ø	ø	ø
						6	2	Perg.	1350	9	20	2	+	ø	ø	ø	Tubenverschlu bds.
E.K.	31	Sek.Steril. +anov.Zykl.		unbekannt	-	1	-	Perg.	1500	9	-	-	+	ø	ø	ø	ø
						2	1	Perg.	1200	8	20	3	+	+	ø	ø	ø
						3	1	Porg.	2625	15	25	4	+	+	ø	+	ø
						4	12	Hum.	2925	13	20	2	+	+	ø	ø	ø
						5	1	Hum.	2100	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
						6	1	Hum.	3000	10	20	2	+	+	ø	ø	ø
I.L.	25	Anov.Zykl.		unbekannt	2.2	1	-	Hum.	1275	9	30	6	+	+	ø	ø	ø
						2	1	SH 820	825	8	10	2	+	+	ø	ø	ø
						3	12	Hum.	1800	12	30	6	+	ø	ø	ø	ø
						4	1	Perg.	1125	8	20	4	+	ø	ø	ø	ø
						5	11	Hum.	1200	8	18	3	+	ø	ø	ø	ø

Gruppe IIa, Fortsetzung

Name	Alter -J.	Klin. Diagnose	Dauer d.Am. -J.	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Nr.d. Beh.	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Präp.	FSH Dosis -i.E.	Ther.- Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Thor.- Dauer -Tage	Ov.- Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheite
G.N.	39	Anov.Zykl.		unbekannt	4.8	1	-	Hum.	1875	11	5	1	+	ø	ø	+	ø
						2	2	Hum.	1200	8	-	-	+	ø	ø	+	ø
G.R.	25	Anov.Zykl.		StLS*+ subklin. AGS	9.5	1	-	SH 820	1050	9	10	2	+	+	ø	+	ø

Gruppe IIa

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24 H	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Über-stim.	Besonderheiten
H.A.	32	Anov.Zykl.	STLS+AGS	10,3	-	1200	8	20	2	+	+	+	ø	ø
U.B.	26	Anov.Zykl.	STLS	-	-	1050	7	25	3	+	+	ø	ø	ø
K.G.	32	Anov.Zykl.	unbekannt	-	-	1050	7	45	5	+	+	ø	ø	ø
					2	1500	7	25	3	+	+	ø	ø	ø
					3	1050	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
					1	1200	8	25	3	+	+	ø	ø	ø
					6	1050	7	10	1	+	+	ø	ø	ø
					1	1200	8	20	2	+	ø	ø	ø	ø
					1	1200	8	20	2	+	+	ø	ø	ø
H.G.	27	Anov.Zykl.	unbekannt	5,3	-	1050	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
					1	1050	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
C.H.	27	Anov.Zykl.	unbekannt	-	-	1200	8	5	1	+	+	+	ø	ø
B.K.	33	Anov.Zykl.	unbekannt	-	-	1200	8	20	2	+	+	ø	ø	Tubenpassage-
					1	1200	8	20	2	+	+	ø	ø	störung links
					1	1050	7	10	1	+	+	ø	ø	ø
					1	1050	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
					3	1050	7	20	2	+	+	ø	ø	ø
					1	1350	9	20	2	+	+	ø	ø	ø
H.L.	31	Anov.Zykl.	STLS	5,9	-	1200	8	25	3	+	+	ø	+	ø
					1	1200	8	40	4	+	+	ø	ø	ø
					1	1350	9	20	2	+	+	ø	ø	ø
A.L.	31	Anov.Zykl.	STLS	-	-	1050	7	20	2	+	+	+	+	Drillinge
B.M.	31	Anov.Zykl.	unbekannt	5,1	-	1350	9	30	4	+	+	ø	ø	ø
I.M.	34	Anov.Zykl.	subklin.AGS	-	-	1050	7	25	3	+	+	ø	ø	ø
E.N.	35	Anov.Zykl.	unbekannt	9,0	-	1050	7	20	2	+	+	+	ø	ø

Gruppe IIa - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24 h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheiten
R.N.	38	Anov.Zykl.	unbekannt	-	-	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					6	1200	8	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
D.R.	36	Anov.Zykl.	unbekannt	6,9	-	1200	8	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1950	13	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1800	8	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1575	7	10	1	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1050	7	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø
M.R.	28	Anov.Zykl.	unbekannt	-	-	1200	8	20	2			Ø	Ø	Tubenpassage-störung links
D.S.	33	Anov.Zykl.	unbekannt	-	-	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
H.S.	34	Anov.Zykl.	STLS+AGS	7,2	-	1350	9	45	9	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
E.S.		Anov.Zykl.	unbekannt	5,3	-	1200	8	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
U.S.	30	Anov.Zykl.	unbekannt	17,1	-	1500	10	20	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	30	4	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1500	10	35	5	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1500	10	30	4	+	+	+	Ø	Ø
					14	1350	9	20	2	+	+	+	+	Abort 8.Woche
R.T.	28	Anov.Zykl.	unbekannt	9,5	-	1350	9	-	-	+	Ø	Ø	Ø	Ø

Gruppe III

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24 H	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Überstim.	Besonderheiten
H.B.	33	Cervikale Sterilität		-	-	1500	10	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	1350	9	30	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					3	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1500	10	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
U.D.	40	Cervikale Sterilität		7,3	-	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	tubare Steril
					1	1050	7	15	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	900	6	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
E.G.	33	Cervikale Steril.		-	-	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Tubenpassage-
					1	1050	7	10	1	+	Ø	Ø	Ø	stör. einseit
R.H.	35	Cervikale Sterilität		-	-	1425	10	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1950	12	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
F.H.	31	Cervikale Sterilität		2,7	-	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
M.H.	38	Cervikale Sterilität		5,8	-	1350	9	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
A.K.	34	Cervikale Sterilität		6,7	-	1050	7	30	3	+	+	Ø	Ø	Tubenpassage-störung
A.L.	32	Cervikale Sterilität		8,2	-	1200	8	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
K.L.	33	Cervikale Sterilität		-	-	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø

Gruppe III - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24 h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov.	Grav.	Über stim.	Besonderheiten
					2	900	6	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
R.N.	31	Cervikale Sterilität	-		-	1500	10	-	-	+	+	Ø	Ø	Adnexexstirp-
					2	900	6	25	3	+	Ø	Ø	Ø	ation rechts
					3	1200	8	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
I.O.	35	Cervikale Sterilität		5,6	-	900	6	20	2	+	Ø	Ø	+	Ø
		Anov.Zyklen			1	1050	7	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
E.P.	39	Cervikale Sterilität	-		-	750	5	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
M.S.	25	Cervikale Sterilität		10,3	-	1575	9	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
		Sek.Am. nach OH			1	1575	7	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1950	13	15	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
K.S.	35	Cervikale Sterilität	-		-	1050	7	10	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
M.T.	23	Cervikale Sterilität		4,7	-	2250	10	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	15	3	+	+	+	Ø	Ø
S.V.	33	Cervikale Sterilität	-		-	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1500	10	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø

Gruppe III - Fortsetzung

Name	Alter	Klin. Diagnose	Pathogenese	E. HMG/ 24h	Abst.z. Vorbeh. -Mon.	FSH-Dosis -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	HCG-Dosis -1000 -i.E.	Ther.-Dauer -Tage	Ov. Stim.	Ov. Grav.	Über stim.	Besonderheiten
					2	900	6	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	25	3	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
R.N.	31	Cervikale Sterilität		-	-	1500	10	-	-	+	+	Ø	Ø	Adnexexstirm-
					2	900	6	25	3	+	Ø	Ø	Ø	ation rechts
					3	1200	8	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
I.O.	35	Cervikale Sterilität		5,6	-	900	6	20	2	+	Ø	Ø	+	Ø
		Anov.Zyklen			1	1050	7	20	2	+	Ø	Ø	Ø	Ø
					2	1050	7	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
E.P.	39	Cervikale Sterilität		-	-	750	5	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1350	9	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø
M.S.	25	Cervikale Sterilität		10,3	-	1575	9	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
		Sek.Am. nach OH			1	1575	7	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1950	13	15	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
K.S.	35	Cervikale Sterilität		-	-	1050	7	10	2	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1050	7	5	1	+	+	Ø	Ø	Ø
M.T.	23	Cervikale Sterilität		4,7	-	2250	10	-	-	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1200	8	15	3	+	+	+	Ø	Ø
C.V.	33	Cervikale Sterilität		-	-	1050	7	10	1	+	+	Ø	Ø	Ø
					1	1500	10	20	2	+	+	Ø	Ø	Ø

L e b e n s l a u f

Am 17. Juli 1954 wurde ich in Düsseldorf als Sohn des damaligen Gerichtsassessors Rolf Friedmann und seiner Ehefrau Hella geb. v. Zelewski geboren. In Wittlaer besuchte ich die Volksschule und später das Max-Planck-Gymnasium in Düsseldorf. 1966 zogen wir nach Mönchengladbach, wo ich den Schulunterricht am Stiftischen Gymnasium fortsetzte. Nachdem mein Vater zum Senatspräsidenten am Oberlandesgericht Düsseldorf ernannt worden war, zogen wir 1970 nach Düsseldorf zurück. Dort legte ich 1973 am Max-Planck-Gymnasium die Reifeprüfung ab. Zum Wintersemester 1973 begann ich das Studium der Medizin an der Université Catholique de Louvain. Im Sommersemester 1974 erhielt ich einen Studienplatz an der Universität Düsseldorf.